

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day month year) 10 October 2000 (10.10.00)	
International application No. PCT/JP00/00799	Applicant's or agent's file reference 00005PCT
International filing date (day month year) 15 February 2000 (15.02.00)	Priority date (day month year) 15 February 1999 (15.02.99)
Applicant ITO, Koichi et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

21 August 2000 (21.08.00)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Henrik Nyberg Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

8 T
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 00005PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/00799	International filing date (day/month/year) 15 February 2000 (15.02.00)	Priority date (day/month/year) 15 February 1999 (15.02.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 253/06, 273/04, 285/18, 413/04, A61K 31/53, 31/5395, 31/549, A61P 25/00		
Applicant EISAI CO., LTD.		

- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

- This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 21 August 2000 (21.08.00)	Date of completion of this report 04 April 2001 (04.04.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/00799

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/00799

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 22-26

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 22-26 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See supplemental sheet for continuation of Box III. 1.

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 22-26

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/JP 00/00799

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III. 1.

Claims 22-26 relate to "methods for treatment of
the human body by surgery or therapy".

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/JP 00/00799

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	13-21, 27-31	YES
	Claims	1-12	NO
Inventive step (IS)	Claims	17-21, 27-31	YES
	Claims	1-12, 13-16	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-21, 27-31	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Claims 1, 2 and 12 are not novel, because Document 1 cited in the international search report discloses the synthesis of 2,4-diphenyl-5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazine.

Claims 1-5 are not novel, because Document 2 cited in the international search report discloses compounds in which R1 is phenyl, R2 can be an alkyl or phenyl, A is a sulphur atom, and R4 and R5 can be hydrogen or an alkyl (see page 1203, Table II, Compound (VIII) and page 1204, Compound (XI)).

Document 3 cited in the international search report discloses a large number of compounds which are not excluded by Claim 1 and in which R1 and R2 are (substituted)aryls. Document 4 also discloses compounds in which R1 can be an aryl and R2 can be a (halo)alkyl or aralkyl.

Therefore, Claims 1, 2 and 6-12 are not novel.

Moreover, given that compounds related to the compounds described in these documents can be produced by a similar process, the inventions described in Claims 1-12 do not involve an inventive step.

Claims 13-16 do not involve an inventive step,

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

Intern application No.
PCT/JP 00/00799

because Document 4 cited in the international search report indicates pharmaceutical applications for compounds described in the inventions in the present application.

However, the aforementioned documents do not state that the compounds disclosed have a excitatory amino acid receptor blocking action, nor is there any suggestion of such an action, so that use as therapeutic agents for diseases associated with said action is novel and involves an inventive step.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/JP 00/00799

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

Claim 1 excludes some compounds in which A is an oxygen atom and R1 and R2 are (substituted)phenyls; however, some of the compounds listed in Claim 12 overlap with those excluded in Claim 1. Therefore, the scope of the excluded compounds is unclear from these claims.

(It is evident that categories such as (17), (25), (26) and (30) in Claim 12 include compounds that are excluded.)

When there are many divergent "excluded" compounds, the scope of the compounds that are not excluded is not clear; therefore the expression "excluded" should not be used.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

9T

特 許 協 力 条 約

P C T

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
〔P C T 3 6 条及びP C T 規則70〕

REC'D 20 APR 2001

WIPO

PCT

出願人又は代理人 の書類記号 00005 PCT	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/00799	国際出願日 (日.月.年) 15.02.00	優先日 (日.月.年) 15.02.99
国際特許分類 (IPC) Int. Cl ⁷ C07D253/06, C07D273/04, C07D285/18, C07D413/04, A61K31/53, A61K31/5395, A61K31/549, A61P25/00		
出願人 (氏名又は名称) エーザイ株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT 36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 5 ページからなる。 <input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT 規則70.16及びPCT 実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。 I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input checked="" type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT 35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input checked="" type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 21.08.00	国際予備審査報告を作成した日 04.04.01	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 内藤 伸一	4 P 8615
電話番号 03-3581-1101		内線 3492

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (1998年7月)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

- ☐
- 国際出願全体

- ☒ 請求の範囲 22-26

理由：

- X この国際出願又は請求の範囲 22-26 は、国際予備審査をすることを要しない
次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

該当する。

- ☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

- ☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 _____ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

- ☒ 請求の範囲 22-26 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

- ☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

- ☐ フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)	請求の範囲	13-21, 27-31	有
	請求の範囲	1-12	無
進歩性(IS)	請求の範囲	17-21, 27-31	有
	請求の範囲	1-12, 13-16	無
産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲	1-21, 27-31	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

国際調査報告で引用された文献1)には、2,4-ジフェニル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-チアジジンの合成が記載されているので、請求の範囲1、2、12は新規性がない。

国際調査報告で引用された文献2)には、R1がフェニル、R2がアルキル、フェニル等、Aが硫黄原子、R4, R5が水素、アルキル等である化合物が記載されている(1203頁table-IIの化合物(VIII)及び1204頁Chart-2の化合物(XI)参照)ので、請求の範囲1-5は新規性がない。

国際調査報告で引用された文献3)には、R1及びR2が(置換)アリアルで請求の範囲1で除かれていない化合物が多数記載されている。また、文献4)にはR1がアリアル、R2が(ハロ)アルキル、アラルキル等である化合物が記載されている。

よって、請求の範囲1、2、6-12は新規性がない。

また、これらの文献に記載の化合物と類似する化合物は、同様に製造しうるものと認められるから、請求の範囲1-12の化合物の発明は進歩性を有さない。

国際調査報告で引用された文献4)は、本願発明化合物の医薬としての用途を示唆するから、請求の範囲13-16は進歩性がない。

ただし、上記の文献は、記載された化合物の興奮性アミノ酸受容体への拮抗作用については何ら記載されておらず、またこの作用を示唆するものでもないから、該作用に関連する疾患の治療剤として使用することは新規性及び進歩性を有する。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Ⅷ. 国際出願に対する意見

請求の範囲、明細書及び図面の明瞭性又は請求の範囲の明細書による十分な裏付についての意見を次に示す。

請求の範囲 1 において、A が酸素原子で R1 及び R2 が（置換）フェニル基であるものの一部が除かれているが、請求の範囲 1 2 において列挙されている化合物の一部が除かれるものと重複している。そのため、請求の範囲から除かれるべき化合物の範囲が不明確である。

（請求の範囲 1 2 における (17), (25), (26), (30) 等は除くものに含まれると解される。）

「除く」化合物が多岐にわたる場合、除かれない化合物の範囲が不明確となるので、「除く」表現を用いるべきでない。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

E P

U

P C T

国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第40、41条)
〔P C T 1 8 条、P C T 規則43、44〕

出願人又は代理人 の書類記号 00005 P C T	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(P C T / I S A / 2 2 0) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 P C T / J P 0 0 / 0 0 7 9 9	国際出願日 (日.月.年) 1 5 : 0 2 . 0 0	優先日 (日.月.年) 1 5 . 0 2 . 9 9
出願人 (氏名又は名称) エーザイ株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条 (P C T 1 8 条) の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 5 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☒ 請求の範囲の一部の調査ができない (第 I 欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している (第 II 欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☐ 出願人が提出したものを承認する。

☒ 第 III 欄に示されているように、法施行規則第47条 (P C T 規則38.2(b)) の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から 1 カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 22-26 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

PCT規則39.1(iv)に規定する「手術または治療による人体の処置方法」に該当する。

2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

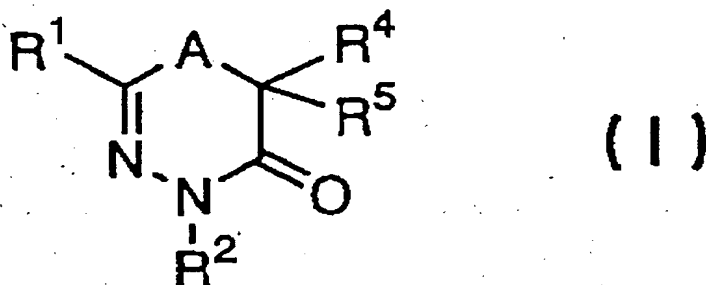
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

第Ⅲ欄 要約 (第1ページの5の続き)

要約書

本発明は、2-アミノ-3-ヒドロキシー-5-メチル-4-イソオキサゾールプロピオン酸 (AMPA) 受容体拮抗作用有する下記式(1)で表わされるヘテロジアジノン誘導体もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物を提供する。



式中、AはO、Sまたは式NR³で表される基を、

(R³は、水素原子または低級アルキル基)

R¹およびR²は同一または異り、置換されてもよい(ヘテロ)アリアル基等を、

R⁴およびR⁵は同一または異り、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、ニトロ基、低級アルキル基、(ヘテロ)アリアル基等を示す。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D253/06, C07D273/04, C07D285/18, C07D413/04,
A61K31/53, A61K31/5395, A61K31/549
A61P25/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D253/06, C07D273/04, C07D285/18, C07D413/04,
A61K31/53, A61K31/5395, A61K31/549
A61P25/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS, REGISRTY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	MARK A. DEKEYSER et.al. "Quatitative Structure-Activity Reratuionships in Acaricidal 4H-1,3,4-Oxadiazine-5(6H)-ones"	1-11
A	Journal of Agricultural & Food Chemistry; vol. 39(No. 2) p374-379 (1991)	12-21, 27-31
X	SUSANA M. SICARDI et.al. "New Compounds:4-substituted 5,6-Dih idro-2-0-hydroxyphenyl 4H-1,3,4-oxadiazine-5-ones, Potenyial	1-11
A	Psychopharmacological Drugs" Journal of Pharmaceutical Sciences;vol. 63, No. 8 p1336-1337 (1974)	12-21, 27-31

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02.05.00

国際調査報告の発送日

16.05.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

横尾 俊一



4P

7822

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

THIS PAGE BLANK (USPTO)

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	松原 男 et.al. 「2,4-ジフェニル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-チアジア ゾール及び 2,4-ジフェニル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-チアジアジンの合成」 Chemistry Express; vol. 6 (No. 6) p411-414 (1991)	1
X	AKIRA TAKAMIZAWA et.al. "Studies on Pyrimidine Derivatives and Related Compounds. LXVI"	1-5
A	Chemical & Pharmaceutical Bulletin; vol. 18 (No. 6) p1201-1210 (1970) 1203頁table-IIの化合物(VIII)及び1204頁Chart-2の化合物 (XI) 参照。	6-21, 27-31
A	WO, 97/43276, A1 (Pfizer Inc.) 20.10月.1997 (20.10.97) 全文献参照。 & EP, 901487, A1 & CN, 1218464, A & JP, 11-514663, A	1-21, 27-31

THIS PAGE BLANK (USPTO)

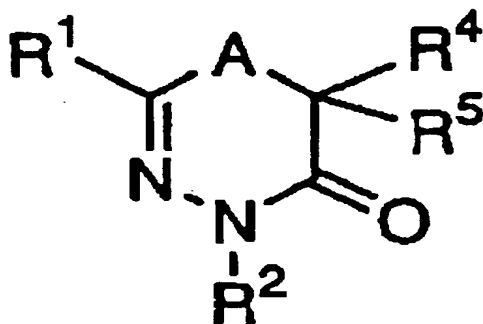


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類7 C07D 253/06, 273/04, 285/18, 413/04, A61K 31/53, 31/5395, 31/549, A61P 25/00	A1	(11) 国際公開番号 WO00/47567 (43) 国際公開日 2000年8月17日(17.08.00)		
<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> (21) 国際出願番号 PCT/JP00/00799 (22) 国際出願日 2000年2月15日(15.02.00) (30) 優先権データ 特願平11/36233 1999年2月15日(15.02.99) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) エーザイ株式会社(EISAI CO., LTD.)[JP/JP] 〒112-8088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 伊藤康一(ITO, Koichi)[JP/JP] ✓ 〒270-1143 千葉県我孫子市天王台1-20-1-205 Chiba, (JP) 北澤則孝(KITAZAWA, Noritaka)[JP/JP] ✓ 〒302-0005 茨城県取手市東5-5-23 Ibaraki, (JP) 長戸 哲(NAGATO, Satoshi)[JP/JP] ✓ 〒271-0092 千葉県松戸市松戸2037-1-201 Chiba, (JP) 梶原彰治(KAJIWARA, Akiharu)[JP/JP] ✓ 〒305-0061 茨城県つくば市稲荷前6-4 Ibaraki, (JP) 福島達人(FUKUSHIMA, Tatsuto)[JP/JP] ✓ 〒305-0035 茨城県つくば市松代1-11-17-302 Ibaraki, (JP) </td> <td style="vertical-align: top;"> 畠山伸二(HATAKEYAMA, Shinji)[JP/JP] ✓ 〒305-0035 茨城県つくば市松代2-25-9-301 Ibaraki, (JP) 花田敏久(HANADA, Takahisa)[JP/JP] ✓ 〒305-0003 茨城県つくば市桜2-33-3 Ibaraki, (JP) 上野正孝(UENO, Masataka)[JP/JP] ✓ 〒302-0121 茨城県北相馬郡守谷町みずき野7-20-6 Ibaraki, (JP) 上野貢嗣(UENO, Kohshi)[JP/JP] ✓ 〒305-0042 茨城県つくば市下広岡668-49 Ibaraki, (JP) 川野弘毅(KAWANO, Koki)[JP/JP] ✓ 〒305-0045 茨城県つくば市梅園2-1-7-201 Ibaraki, (JP) (74) 代理人 古谷 馨, 外(FURUYA, Kaoru et al.) 〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-17-8 浜町花長ビル6階 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AU, BR, CA, CN, HU, KR, MX, NO, NZ, RU, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE) 添付公開書類 国際調査報告書 </td> </tr> </table>			(21) 国際出願番号 PCT/JP00/00799 (22) 国際出願日 2000年2月15日(15.02.00) (30) 優先権データ 特願平11/36233 1999年2月15日(15.02.99) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) エーザイ株式会社(EISAI CO., LTD.)[JP/JP] 〒112-8088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 伊藤康一(ITO, Koichi)[JP/JP] ✓ 〒270-1143 千葉県我孫子市天王台1-20-1-205 Chiba, (JP) 北澤則孝(KITAZAWA, Noritaka)[JP/JP] ✓ 〒302-0005 茨城県取手市東5-5-23 Ibaraki, (JP) 長戸 哲(NAGATO, Satoshi)[JP/JP] ✓ 〒271-0092 千葉県松戸市松戸2037-1-201 Chiba, (JP) 梶原彰治(KAJIWARA, Akiharu)[JP/JP] ✓ 〒305-0061 茨城県つくば市稲荷前6-4 Ibaraki, (JP) 福島達人(FUKUSHIMA, Tatsuto)[JP/JP] ✓ 〒305-0035 茨城県つくば市松代1-11-17-302 Ibaraki, (JP)	畠山伸二(HATAKEYAMA, Shinji)[JP/JP] ✓ 〒305-0035 茨城県つくば市松代2-25-9-301 Ibaraki, (JP) 花田敏久(HANADA, Takahisa)[JP/JP] ✓ 〒305-0003 茨城県つくば市桜2-33-3 Ibaraki, (JP) 上野正孝(UENO, Masataka)[JP/JP] ✓ 〒302-0121 茨城県北相馬郡守谷町みずき野7-20-6 Ibaraki, (JP) 上野貢嗣(UENO, Kohshi)[JP/JP] ✓ 〒305-0042 茨城県つくば市下広岡668-49 Ibaraki, (JP) 川野弘毅(KAWANO, Koki)[JP/JP] ✓ 〒305-0045 茨城県つくば市梅園2-1-7-201 Ibaraki, (JP) (74) 代理人 古谷 馨, 外(FURUYA, Kaoru et al.) 〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-17-8 浜町花長ビル6階 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AU, BR, CA, CN, HU, KR, MX, NO, NZ, RU, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE) 添付公開書類 国際調査報告書
(21) 国際出願番号 PCT/JP00/00799 (22) 国際出願日 2000年2月15日(15.02.00) (30) 優先権データ 特願平11/36233 1999年2月15日(15.02.99) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) エーザイ株式会社(EISAI CO., LTD.)[JP/JP] 〒112-8088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 伊藤康一(ITO, Koichi)[JP/JP] ✓ 〒270-1143 千葉県我孫子市天王台1-20-1-205 Chiba, (JP) 北澤則孝(KITAZAWA, Noritaka)[JP/JP] ✓ 〒302-0005 茨城県取手市東5-5-23 Ibaraki, (JP) 長戸 哲(NAGATO, Satoshi)[JP/JP] ✓ 〒271-0092 千葉県松戸市松戸2037-1-201 Chiba, (JP) 梶原彰治(KAJIWARA, Akiharu)[JP/JP] ✓ 〒305-0061 茨城県つくば市稲荷前6-4 Ibaraki, (JP) 福島達人(FUKUSHIMA, Tatsuto)[JP/JP] ✓ 〒305-0035 茨城県つくば市松代1-11-17-302 Ibaraki, (JP)	畠山伸二(HATAKEYAMA, Shinji)[JP/JP] ✓ 〒305-0035 茨城県つくば市松代2-25-9-301 Ibaraki, (JP) 花田敏久(HANADA, Takahisa)[JP/JP] ✓ 〒305-0003 茨城県つくば市桜2-33-3 Ibaraki, (JP) 上野正孝(UENO, Masataka)[JP/JP] ✓ 〒302-0121 茨城県北相馬郡守谷町みずき野7-20-6 Ibaraki, (JP) 上野貢嗣(UENO, Kohshi)[JP/JP] ✓ 〒305-0042 茨城県つくば市下広岡668-49 Ibaraki, (JP) 川野弘毅(KAWANO, Koki)[JP/JP] ✓ 〒305-0045 茨城県つくば市梅園2-1-7-201 Ibaraki, (JP) (74) 代理人 古谷 馨, 外(FURUYA, Kaoru et al.) 〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-17-8 浜町花長ビル6階 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AU, BR, CA, CN, HU, KR, MX, NO, NZ, RU, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE) 添付公開書類 国際調査報告書			

(54) Title: HETERODIAZINONE DERIVATIVES

(54) 発明の名称 ヘテロジアジノン誘導体



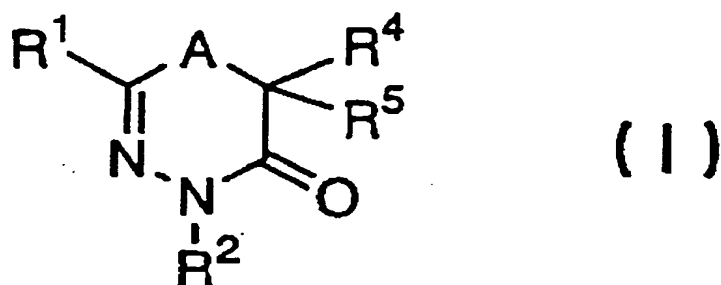
(1)

(57) Abstract

Heterodiazinone derivatives represented by general formula (1), pharmacologically acceptable salts of the same, or hydrates of both, exhibiting 2-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptor antagonism wherein A is O, S or NR³ (wherein R³ is hydrogen or lower alkyl); R¹ and R² are each independently optionally substituted (hetero)aryl or the like; and R⁴ and R⁵ are each independently hydrogen, hydroxyl, halogeno, cyano, nitro, lower alkyl, (hetero)aryl, or the like.

(57)要約

本発明は、2-アミノ-3-ヒドロキシー-5-メチル-4-イソオキサゾール
プロピオン酸 (AMPA) 受容体拮抗作用有する下記式(1)で表わされるヘ
テロジアジノン誘導体もしくはその薬理学上許容される塩またはそれ
らの水和物を提供する。



式中、AはO、Sまたは式NR³で表される基を、

(R³は、水素原子または低級アルキル基)

RIおよびR2は同一または異り、置換されてもよい(ヘテロ)アリー
ル基等を、

R4およびR5は同一または異り、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、
ニトリル基、ニトロ基、低級アルキル基、(ヘテロ)アリール基等を
示す。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア 共和国	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサオ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	MN	モンゴル	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MX	メキシコ	US	米国
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MZ	モザンビーク	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NL	オランダ	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NO	ノールウェー	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	KR	韓国				

明細書

ヘテロジアジノン誘導体

技術分野

本発明は、N-メチル-D-アスパルテート (以下、NMDA) 以外の興奮性アミノ酸受容体拮抗作用、例えば2-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソオキサゾールプロピオン酸 (以下、AMPA) 受容体拮抗作用を有する、臨床上有用性の高い医薬、具体的には神経変性疾患の治療・改善・予防剤、さらに具体的には、1) 脳虚血・脳脊髄損傷後の急性神経変性、2) アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) またはハンチントン舞踏病等の慢性神経変性疾患、3) てんかん (Epilepsy)、4) 疼痛、5) 痙性麻痺、または6) 多発性硬化症 (MS)、脳脊髄炎 (Encephalomyelitis)、ギラン・バレー症候群 (Guillain Barre syndrome)、マルキャファーヴァ・ビギャミ病 (Marchiafava Bignami disease)、デビック病 (Devic disease、急性播種性視神経脳脊髄炎)、バロ病 (Balo disease)、HIVあるいはHTLV性脊髄炎 (Myelopathy) または白質脳炎 (Leukoencephalopathy) 等の脱髄性神経疾患の予防・治療・改善剤に関する。

従来技術

グルタミン酸、アスパラギン酸等のアミノ酸は、中枢神経系の興奮性神経伝達を司る伝達物質 (Excitatory amino acid's、以下EAAと略す) として知られている。これらのEAAが神経細胞のシナプス間隙に、過剰に放出あるいは蓄積されると中枢神経の異常な興奮が起こり、脳虚血、頭部外傷、脳脊髄損傷、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン舞踏病、AIDS性神経障害、てんかんあるいは低酸素状態後に観察される神経変性、精神障害および運動機能障害につながると報告されている。また、中枢神経系の異

常興奮は痛みおよび痙攣性に関わりがあると報告されている。さらにEAAは、食物に含有される毒素による神経障害にも関与していると報告されている。そこで、EAAの異常な働きを調節する薬物は、神経変性および精神性疾患の治療剤として有用と考えられている。さらにまた、慢性疼痛、偏頭痛、癌性疼痛、糖尿病性神経障害に由来する疼痛等に対する鎮痛剤、そして筋弛緩剤として有用と考えられている (Lipton and Rosenberg, *N. Eng. J. Med.*, 330, 613, 1994, Lees, *CNS Drugs*, 5, 51, 1996, Turski et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 260, 742, 1992)。EAAの作用は、シナプス前膜および後膜に存在する特異的受容体であるグルタメート受容体を介して発揮される。この受容体は、電気生理学的あるいは神経化学的性質から、(1) N-メチル-D-アスパラギン酸 (以下、NMDA) 受容体、(2) non-NMDA受容体である、2-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾールプロピオン酸 (以下、AMPA) 受容体およびカイニン酸受容体、(3) 代謝拮抗型グルタメート受容体に分類されている。

EAAは上記グルタメート受容体を活性化し、中枢神経において興奮を伝達する。また、EAA、NMDA、AMPA、カイニン酸を神経細胞に過剰に作用させると神経障害が起きると報告されている (Meldrum, B., *Brain Res. Reviews*, 18, 293, 1993)。AMPA受容体拮抗作用を有する化合物は、脳虚血モデルで神経保護作用を示すことが知られている。競合的阻害剤である2, 3-ジヒドロキシ-6-ニトロ-7-スルファモイル-ベンゾ[f]-キノキサリン (以下、NBQX) は脳虚血の実験動物モデルで有効であると報告されている (Sheardown et al., *Science*, 247, 571, 1990)。また、非競合的阻害剤であるGYKI 52466 (1-(アミノフェニル)-4-メチル-7, 8-メチレンジオキシ-5H-2, 3-ベンゾジアゼピン ハイドロクロライド) はラットの脳虚血モデルで神経保護作用を示す (Le Peillet et al., *Brain Research*, 571, 115, 1992)。これらの報告は、AMPA阻害剤が脳虚血後における神経変性を抑制することを示唆している。AMPA受容体拮抗作用を有する化合物については、以下のような報告がある。WO 96/10023号

公報、WO 94/25469号公報には、AMPA受容体競合的阻害作用を有するキノキサリンジオン誘導体が開示されている。また、WO 95/01357号、WO 97/43276号、DE 19643037号公報には、AMPA受容体の非競合的阻害作用を有する化合物が開示されている。

脳虚血は頻度の高い中枢神経系の急性変性疾患である。脳に血液を供給する血管の閉塞や心停止等の全身の循環障害によって生じ、血液の供給不足により不可逆的な脳の神経細胞の壊死を生じる。その結果、後遺症として、四肢の麻痺等の運動障害、知覚障害、異常行動等の障害を引き起こす。発症後数時間から数日の間の急性期に脳の神経細胞壊死を阻止する治療を行うことが、後遺症を軽減するために非常に重要である。また、超急性期と言われる時期に血流の回復を試みる場合があるが、他には脳浮腫に対する対症療法や全身管理を行うのみであり、多くの症例に有効な治療法は未だ確立されていない。

頭部外傷、脊髄損傷は中枢神経細胞の急性変性疾患であり、脳虚血状態を伴う場合が多い。後遺症として麻痺、知覚障害、行動異常等を引き起こす。発症後、早期の治療による神経細胞の保護が重要であるが、治療法として行われているのは浮腫の抑制などの対症療法と、障害部位の外科的切除であり、必ずしも後遺症の軽減には繋がらないのが現状である。

アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン舞踏病等の慢性神経変性疾患は、大脳および脊髄の神経細胞の変性により発症する。これらの疾患の詳細な原因については不明であり、これらの疾患における神経細胞の変性を抑制する治療法は確立されていない。

てんかんは大脳神経細胞の異常興奮による反復性の発作性障害であり、意識障害や感覚障害を伴う場合もある。てんかんには抗痙攣剤の投与が行われるが、重篤な肝障害が見られたり、再生不良性貧血、皮膚粘膜眼症候群等の副作用が見られる場合がある。

痛み(疼痛)は様々な疾患によって生じる臨床症候である。痛みには通常鎮痛

剤の投与が行われるが、従来から使用されている鎮痛剤には反応しないものもある。

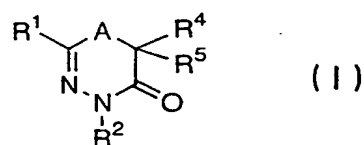
痙性麻痺は異常な筋緊張の亢進によって生じる臨床症候であり、運動障害を引き起こす。痙性麻痺には筋弛緩剤を投与するが、眠気、脱力感、鎮静作用等の副作用が生じる割合が高い。

脱髄性疾患は様々な原因によって生じる疾患である。知覚異常、痛み、痙性麻痺、排尿障害等を伴う。その中で中枢神経系の脱髄疾患である多発性硬化症は再発進行性の疾患であり、標準的治療法は未だ確立されていない。

非NMDA興奮性アミノ酸受容体拮抗作用、特にAMPA受容体拮抗作用による、脳虚血・脳脊髄損傷後の急性神経変性、慢性神経変性疾患、てんかん、疼痛、痙性麻痺、脱髄性疾患の治療・改善・予防剤で実用化されているものは未だなく、その開発が待望されている。

発明の開示

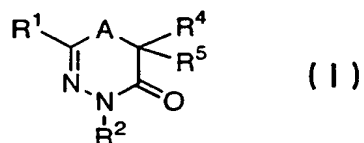
本発明者らは、非NMDA興奮性アミノ酸受容体拮抗作用、特にAMPA受容体拮抗作用を有する化合物に新たに注目し、鋭意研究を重ねてきた。その結果、式



で表わされる新規なヘテロジアジノン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を合成することに成功し、さらに、これらの化合物が優れた薬理作用を有しており、かつ安全性にも優れており、前記課題を解決できることを見出し本発明を完成した。従って、本発明の目的は、従来の脳虚血・脳脊髄損傷後の急性神経変性治療剤、慢性神経変性疾患治療剤、抗てんかん剤、鎮痛剤、筋弛緩剤、あるいは抗脱髄性神経疾患治療剤が有する欠点を改善し、効果と副作用のバランスがとれた、臨床上有用性の高い新規な薬剤を提供することにある。

すなわち、本発明の第一の特徴は、

1) 式

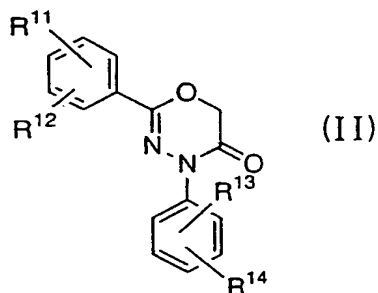


式中、Aは酸素原子、硫黄原子または式 $>NR^3$ で表される基（式中、 R^3 は、水素原子または低級アルキル基を意味する。）を示す；

R^1 および R^2 は同一または相異なって置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されていてもよいアリールアルケニル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルケニル基、置換されていてもよいピペリジル基、置換されていてもよいピペラジニル基、モルホリニル基、置換されていてもよい低級シクロアルキル基、テトラヒドロフランニル基、テトラヒドロピラニル基、アダマンチル基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアミド基を示す；

R^4 および R^5 は同一または相異なって水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、ニトロ基、低級アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示す；

ただし、下記式 (II) で表される化合物を除く；



式中、 R^{11} および R^{12} は同一または相異なって、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、C1-C2フルオロアルキル基、C1-C2クロロアル

キル基、C1-C2プロモアルキル基、C1-C6アルキル基、C3-C6シクロアルキル基、C7-C9アラルキル基、フェニル基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6アルキルチオ基、C1-C6アルキルスルフィニル基、C7-C9アラルコキシ基、フェノキシ基、フェニルチオ基、フェニルスルホニル基、アルカリ金属カルボキシレートC2-C5アルコキシカルボニル基または式- $N(R^{15})R^{16}$ （式中、 R^{15} および R^{16} は同一または相異なって水素原子またはC1-C2アルキル基を示す。）で表わされる基を示す；

R^{13} および R^{14} は同一または相異なって C_{1-4} アルキルスルホニル基、ニトロ基、式 $-OCH_nX_{3-n}$ （式中、Xはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を示す；nは1ないし3のいずれかの整数を示す。）で表される基または前記 R^{11} および R^{12} の定義に同意義の基を示す；

で表わされるヘテロジアジノン誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物にあり、さらに、

2) 上記1)記載のヘテロジアジノン誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物において、 R^4 および R^5 が同一または相異なって水素原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基またはアリール基であってもよく、

3) 上記1)記載のヘテロジアジノン誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物において、 R^4 が水素原子； R^5 が水酸基、 C_{1-6} アルキル基またはアリール基であってもよく、

4) 上記1)記載のヘテロジアジノン誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物において、 R^4 が水素原子； R^5 が水酸基、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基またはフェニル基であってもよく、

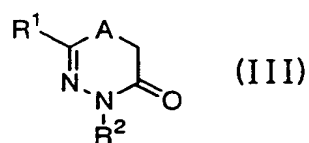
5) 上記1)記載のヘテロジアジノン誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物において、 R^4 および R^5 が同一または相異なってメチル基、エチル基、n-プロピル基またはi-プロピル基であってもよく、

6) 上記1) 記載のヘテロジアジノン誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物において、Aが酸素原子であってもよい。

上記ヘテロジアジノン誘導体 (I) において、 R^4 および R^5 が水素であるとき、下記ヘテロジアジノン誘導体 (III) と同じである。

また、本発明の第二の特徴は、

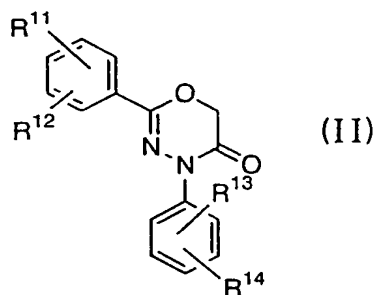
7) 下記一般式



式中Aは、酸素原子、硫黄原子または式 $>NR^3$ で表される基（式中 R^3 は、水素原子または低級アルキル基を意味する。）を意味する；

R^1 、 R^2 は同一または相異なって、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されていてもよいアリールアルケニル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルケニル基、置換されていてもよいピペリジル基、置換されていてもよいピペラジニル基、モルホリニル基、置換されていてもよい低級シクロアルキル基、テトラヒドロフリニル基、テトラヒドロピラニル基、アダマンチル基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアミド基を意味する；

ただし、下記一般式 (II) で表される化合物を除く；



式中 R^{11} および R^{12} は同一または相異なって、水素原子、フッ素原子、塩素

原子、臭素原子、ヨウ素原子、C1-C2フルオロアルキル基、C1-C2クロロアルキル基、C1-C2ブロモアルキル基、C1-C6アルキル基、C3-C6シクロアルキル基、C7-C9アラルキル基、フェニル基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6アルキルチオ基、C1-C6アルキルスルフィニル基、C7-C9アラルコキシ基、フェノキシ基、フェニルチオ基、フェニルスルホニル基、アルカリ金属カルボキシレートC2-C5アルコキシカルボニル基または式- $N(R^{15})R^{16}$ で表される基 (R^{15} および R^{16} は同一または相異なって、水素原子またはC1-C2アルキル基を意味する) を意味する；

式中 R^{13} および R^{14} は同一または相異なって、C1-C4アルキルスルホニル基、ニトロ基、式- OCH_nX_{3-n} (X はフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。 n は1~3の整数を意味する) で表される基または R^{11} および R^{12} で定義された他の基を意味する；

で表されるヘテロジアジノン誘導体 (III) もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物にあり、さらに、

8) 上記7) 記載のヘテロジアジノン誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物において、 R^1 が置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されていてもよいアリールアルケニル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルケニル基、モルホリニル基、低級シクロアルキル基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアミド基； R^2 が置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基、低級シクロアルキル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、置換されていてもよいピペリジル基またはアダマンチル基であってもよく、

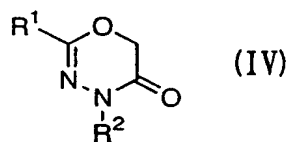
9) 上記7) または8) 記載のヘテロジアジノン誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物において、 R^1 および R^2 における置

換基が水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級チオアルコキシ基、ヒドロキシ低級チオアルコキシ基、アリールチオ基、ヘテロアリールチオ基、ヘテロアリール(ヒドロキシ)アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ジヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン化(ヒドロキシ)低級アルキル基、ヒドロキシアルケニル基、ヒドロキシアルキニル基、ヒドロキシ低級シクロアルケニル基、低級アルコキシ(ヒドロキシ)アルキル基、低級アルコキシ(ヒドロキシ)アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、低級アルコキシアルコキシ基、低級チオアルコキシアルコキシ基、低級アルキルスルホニルアルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ジヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキルアルコキシ基、ヒドロキシイミノ低級アルキル基、低級シクロアルキル(ヒドロキシ)アルキル基、アラルキル基、ヒドロキシアラルキル基、シアノ基、シアノ低級アルキル基、アミド基、N-低級アルキルアミド基、N-低級シクロアルキルアミド基、N, N-ジ低級アルキルアミド基、N-ヒドロキシ低級アルキルアミド基、N-ヒドロキシ低級アルキル-N-低級アルキルアミド基、N-アリールアミド基、サイクリックアミノカルボニル基、カルバモイル基、N-低級アルキルカルバモイル基、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル基、アミノスルホニル基、サイクリックアミノスルホニル基、N-低級アルキルアミノスルホニル基、N-低級シクロアルキルアミノスルホニル基、N, N-ジ低級アルキルアミノスルホニル基、N-ヒドロキシ低級アルキルアミノスルホニル基、N-低級アルコキシアルキルアミノスルホニル基、N-ハロゲン化低級アルキルスルホニル基、ピロリジニルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノアルキル基、N-低級アルキルアミノスルホニルアルキル基、N, N-ジ低級アルキルアミノスルホニルアルキル基、低級アシル基、低級アシルアルキル基、低級シクロアルキル(ヒドロキシ)メチル基、テトラヒドロピラニル基、ヒドロキシテトラヒドロピラニル基、ヒドロキシ低級アルキルテトラヒドロピラニル基、低級アシルアミノアル

キル基、(チアゾール-2-イル)ヒドロキシメチル基、ジ(チアゾール-2-イル)ヒドロキシメチル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルコキシアルキルスルホニル基、ヒドロキシ低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアルキル基、N-低級アルキルアミドアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルコキシ基、ヘテロアリールスルホニル基、4-モルホリニルスルホニル基、4-オキシチオモルホリニルスルホニル基、4-ジオキシチオモルホリニルスルホニル基、4-モルホリニルスルホニル基、ヒドロキシ低級シクロアルキル基、ヒドロキシ低級シクロアルキルオキシ基、ヒドロキシシクロアルケニル基、ハロゲン化ヒドロキシ低級アルキル基、4-ヒドロキシピペリジル基、4-低級アルコキシピペリジル基、 ω , ω -低級アルキレンジオキシアルキル基、 ω , ω -低級アルキレンジオキシアルコキシ基、低級シクロアルキルヒドロキシメチル基、アリールオキシ基、アリールアミノスルホニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、ヒドロキシ低級アシルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ピリジル低級アルコキシ基、低級アルキルピリジルアルコキシ基、低級アルコキシヒドロキシアルコキシ基、低級チオアルコキシアルコキシ基、低級アルキルスルホニルアルコキシ基、N-低級アルキルカルバモイル基、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル基、N-ヒドロキシ低級アルキルカルバモイル基、N-ヒドロキシ低級アルキル-N-低級アルキルカルバモイル基、ハロゲン化低級アルコキシ基、シアノ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級シクロアルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、アミノ低級アルコキシ基、N-低級アルキルアミノアルコキシ基、N, N-ジ低級アルキルアミノアルコキシ基、低級アシルアルコキシ基、低級アシルアミノアルコキシ基、(1, 3-ジオキソラニル)低級アルキル基、(1, 3-ジオキソラニル)低級アルコキシ基、アミド低級アルコキシ基、4-(ヒドロキシアルキル)テトラヒドロピラン-4-イル基、2, 3-ジヒドロベンゾフ

ラニル基、2-ヒドロキシ-2-アルキル-2,3-ジヒドロベンゾフラニル基、インダノニル基、ヒドロキシインダニル基、イミダゾリル低級アルコキシ基、スクシイミド基または2-オキサゾリドン-3-イル基、置換されていてもよいベンゾイルオキシ低級アルキル基、置換されていてもよいアミノ低級アルキル基、置換されていてもよいアミノ低級アルコキシ基、置換されていてもよいアラルキルオキシ基、置換されていてもよいヘテロアリールアルコキシ基、置換されていてもよいモルホリニル低級アルコキシ基、置換されていてもよいピペリジル低級アルコキシ基、置換されていてもよいピペラジニル低級アルコキシ基または置換されていてもよいピロリジニル低級アルコキシ基であってもよく、

10) 上記7) ないし9) 記載のヘテロジアジノン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物において、当該誘導体等が下記式



(式中、 R^1 および R^2 は前記と同様の意味を有する。) で表されるヘテロジアジノン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物であってもよく、

11) 上記7) ないし10) 記載のヘテロジアジノン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物において、アリール基がフェニル基、インデニル基、ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基またはアンスニル基から選ばれた基；ヘテロアリール基がチエニル基、フリル基、ピラニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、イソチアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソオキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリジニル基、イソインドリル基、インドリル基、インダゾリル基、イソキノリル基、キノリル基、プタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリニ

ル基、キナゾリニル基またはシノリニル基から選ばれた基； 低級シクロアルキル基がシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基またはシクロオクチル基から選ばれた基であってもよく、

1 2) ヘテロジアジノン誘導体が

- (1) 2-(2-ピリジル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (2) 2-(2-ピラジニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (3) 2-(1-メチル-2-ピロリル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (4) 2, 4-ジフェニル-4H-1, 3, 4-チアジアジン-5 (6H)-オン、
- (5) 2-(2, 3-ジメトキシフェニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (6) 2-(2-ピロリル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (7) 2-(2-キノリル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (8) 2-(6-メチル-2-ピリジル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (9) 2-ベンゾイルオキシメチル-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (10) 2-(2-ピリジル)-4-(2, 4-ジフルオロフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (11) 2-(2-ピリジル)-4-シクロヘキシル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (12) 2-(2-クロロ-4-ピリジル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (13) 2-(3-メトキシ-2-ピリジル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

- (14) 2-(3-ヒドロキシ-2-ピリジル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (15) 2-スチリル-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (16) 2-[2-(3-ピリジル) ビニル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (17) 2-(2-メトキシフェニル)-4-(2-ブロモフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (18) 2-(4-ニトロフェニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (19) 2-(3-ニトロフェニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (20) 2-(2-ニトロフェニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (21) 2-(4-ホルホルニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (22) 2-シクロヘキシル-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (23) 2-ジメチルアミノ-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (24) 2-ジメチルアミノ-4-フェニル-4H-1, 3, 4-チアジアジン-5 (6H)-オン、
- (25) 2-(2, 6-ジメトキシフェニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (26) 2-(2-メトキシフェニル)-4-(2-フルオロフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (27) 2-フェニル-4-シクロヘキシル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (28) 2-(2-メトキシフェニル)-4-シクロヘキシル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (29) 2-(3-ピリジル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (30) 2-フェニル-4-(2-ブロモフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オ

ン、

(31) 2-(2-チエニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(32) 2-ベンジル-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(33) 2-(2-ピリジル)-4-(2-ブロモフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(34) 2-(2-ピリジル)-4-(2-フルオロフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(35) 2-(2-ピリジル)-4-(2-メトキシフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(36) 2-フェニル-4-(2-シアノフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(37) 2-フェニル-4-(2-ニトロフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

ン、

(38) 2-フェニル-4-(2-ピリジル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(39) 2-フェニル-4-(3-ピリジル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(40) 2-フェニル-4-(3-シアノ-2-ピリジル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(41) 2-フェニル-4-(2-ヒドロキシメチルフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(42) 2-フェニル-4-(2-シアノ-3-ピリジル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(43) 2-フェニル-4-(2-チエニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(44) 2-フェニル-4-(3-チエニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(45) 2-フェニル-4-(4-シアノフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(46) 2-フェニル-4-(3-シアノフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オ

ン、

(47) 2-フェニル-4-(2-シアノ-3-チエニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(48) 2-(2-ヒドロキシフェニル)-4-(2-ブロモフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(49) 2-(2-ヒドロキシフェニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(50) 2-フェニル-4-(2-ヒドロキシフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(51) 2-(2-ヒドロキシフェニル)-4-(2-フルオロフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(52) 2-(2-ヒドロキシフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(53) 2-(2-ヒドロキシフェニル)-4-(2, 4-ジフルオロフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(54) 2-[2-(2-ジメチルアミノ)エトキシフェニル]-4-(2-ブロモフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(55) 2-[2-(4-ピリジル)メトキシフェニル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(56) 2-[2-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(57) 2-[2-(2-ピリジル)メトキシフェニル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(58) 2-[2-(3-ピリジル)メトキシフェニル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(59) 2-[2-[2-(1-ピペリジル)エトキシ]フェニル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オ

キサジアジン-5 (6H) -オン、

(60) 2-[2-[2-(1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、

(61) 2-[2-(2-ジメチルアミノエトキシ) フェニル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、

(62) 2-[2-(3-ジメチルアミノプロポキシ) フェニル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、

(63) 2-[2-[3-(1-ピペリジニル) プロポキシ] フェニル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、

(64) 2-フェニル-4-[2-[2-(4-モルホリニル) エトキシ] フェニル]-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、

(65) 2-フェニル-4-[2-(2-ジメチルアミノエトキシ) フェニル]-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、

(66) 2-[2-(2-ジメチルアミノエトキシ) フェニル]-4-(2-フルオロフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、

(67) 2-[2-[2-(4-モルホリニル) エトキシ] フェニル]-4-(2-フルオロフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、

(68) 2-[2-[2-(4-モルホリニル) エトキシ] フェニル]-4-(2-ブロモフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、

(69) 2-[2-[2-(4-モルホリニル) エトキシ] フェニル]-4-シクロヘキシル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、

(70) 2-[2-[2-(4-モルホリニル) エトキシ] フェニル]-4-(4-フルオロフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、

(71) 2-[2-[2-(4-モルホリニル) エトキシ] フェニル]-4-(2, 4-ジフルオロフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、

(72) 2-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-ピリジル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキ

サジアジン-5 (6H) -オン、

(73) 2-[3-[2-(4-ホルホルニル) エトキシ]-2-ピリジル]-4-フェニル-4H-

1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、

(74) 2-[3-[2-(1-ピペリジル) エトキシ]-2-ピリジル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-

オキサジアジン-5 (6H) -オン、

(75) 2-[3-[2-(1-ピロリジニル) エトキシ]-2-ピリジル]-4-フェニル-4H-

1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、

(76) 2-[3-[2-(1-メチル-2-ピロリジニル) エトキシ]-2-ピリジル]-4-フェニル-

4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、

(77) 2-[3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2-ピリジル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-

オキサジアジン-5 (6H) -オン、

(78) 2-(3-アミノフェニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オ

ン、

(79) 2-(2-アミノフェニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オ

ン、

(80) 2-フェニル-4-(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イル)-4H-1, 3, 4-オキサジア

ジン-5 (6H) -オン、

(81) 2-フェニル-4-(1-メチル-4-ピペリジル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-

5 (6H) -オン、

(82) 2-フェニル-4-(-3-キヌクリジニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -

オン、

(83) 2-ピリジル-4-(1-ベンジル-4-ピペリジル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-

5 (6H) -オン、

(84) 2-フェニル-4-(-3-テトラヒドロフラニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-

5 (6H) -オン、

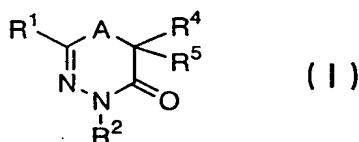
(85) 2-フェニル-4-シクロペンチル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、

- (86) 2-フェニル-4-(1-ベンジル-4ピペリジル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (87) 2-フェニル-4-[1-(2-ピリジル)エチル]-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (88) 2-フェニル-4-[1-(3-ピリジル)エチル]-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (89) 2-フェニル-4-[1-(4-ピリジル)エチル]-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (90) 2-(3-ジメチルアミノフェニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (91) 2-(2-ジメチルアミノフェニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (92) 2-[2-(4-ピリジル)メチルアミノフェニル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (93) 2-[2-(3-ピリジル)メチルアミノフェニル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (94) 2-(4-ピリジル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (95) N-(2-ピリジル)-[4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン-2-イル]カルボキサミド、
- (96) N-(3-ピリジル)-[4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン-2-イル]カルボキサミド、
- (97) N-(4-ピリジル)-[4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン-2-イル]カルボキサミド、
- (98) 1, 3-ジフェニル-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-6 (1H)-オンおよび
- (99) 1-フェニル-3-(2-ピリジル)-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン

-6 (IH)-オンから選ばれる1種である上記7) ないし11) のいずれか1つに記載のヘテロジアジノン誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物であってもよい。

また、本発明の第三の特徴は、

13) 式



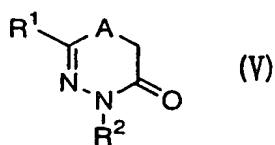
式中、Aは酸素原子、硫黄原子または式 $>NR^3$ で表される基（式中、 R^3 は、水素原子または低級アルキル基を意味する。）を示す；

R^1 および R^2 は同一または相異なって置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されていてもよいアリールアルケニル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルケニル基、置換されていてもよいピペリジル基、置換されていてもよいピペラジニル基、モルホリニル基、置換されていてもよい低級シクロアルキル基、テトラヒドロフランニル基、テトラヒドロピラニル基、アダマンチル基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアミド基を示す；

R^4 および R^5 は同一または相異なって水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、ニトロ基、低級アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示す；

で表わされるヘテロジアジノン誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物からなる医薬にあり、また、

14) 下記一般式



式中Aは、酸素原子、硫黄原子または式 $>NR^3$ で表される基（式中 R^3 は、水素原子または低級アルキル基を意味する。）を意味する；

R^1 、 R^2 は同一または相異なって、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されていてもよいアリールアルケニル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルケニル基、置換されていてもよいピペリジル基、置換されていてもよいピペラジニル基、モルホリニル基、置換されていてもよい低級シクロアルキル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、アダマンチル基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアミド基を意味する；

で表されるヘテロジアジノン誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物からなる医薬にあり、さらに、

15) 上記13)または14)記載の医薬において、当該医薬は非N-メチル-D-アスパルテート興奮性アミノ酸受容体拮抗作用が有効な疾患の予防・治療・改善剤であってもよく、

16) 上記13)または14)記載の医薬において、当該医薬は2-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソオキサゾールプロピオン酸受容体拮抗作用が有効な疾患の予防・治療・改善剤であってもよく、

17) 上記13)または14)記載の医薬において、当該医薬は神経変性疾患の予防・治療・改善剤であってもよく、

18) 上記13)または14)記載の医薬において、当該医薬は脱髄性神経疾患の予防・治療・改善剤であってもよく、

19) 上記13)または14)記載の医薬において、当該医薬は脳虚血・

頭部外傷・脊髄損傷後の急性神経変性、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン舞蹈病、てんかん、疼痛、多発性硬化症、脳脊髄炎、ギラン・バレー症候群、マルキャファーヴァ・ビギャミ病、デビック病、バロ病、HIVあるいはHTLV性脊髄炎または白質脳炎の予防・治療・改善剤であつてもよい。

20) さらに本発明にかかるヘテロジアジノン誘導体は、非NMDA興奮性アミノ酸受容体拮抗作用、特にAMPA受容体拮抗作用を有する化合物として、神経変性疾患の治療・改善・予防剤、より具体的には、(1) 運動障害、知覚障害、異常行動等の脳虚血後障害・脳脊髄損傷後の急性神経変性による障害、(2) アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン舞蹈病等の慢性神経変性疾患、(3) てんかん、(4) 慢性疼痛、偏頭痛、癌性疼痛、糖尿病性神経障害等に由来する疼痛、(5) 痙性麻痺または(6) 多発性硬化症、脳脊髄炎、ギラン・バレー症候群、マルキャファーヴァ・ビギャミ病、デビック病、バロ病、レフサム病、タンギエール病、デジェリナーソタス病、HIVあるいはHTLV性脊髄炎、白質脳炎等の脱髄性疾患の治療・改善・予防剤である。

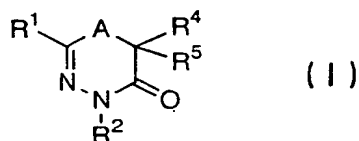
すなわち、本発明は、上記医薬の薬理上有効量を患者に投与することにより、非N-メチル-D-アスパルテート興奮性アミノ酸受容体拮抗作用が有効な疾患を予防・治療・改善する方法、2-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソオキサゾールプロピオン酸受容体拮抗作用が有効な疾患を予防・治療・改善する方法、神経変性疾患を予防・治療・改善する方法、脱髄性神経疾患を予防・治療・改善する方法、脳虚血・頭部外傷・脊髄損傷後の急性神経変性、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン舞蹈病、てんかん、疼痛、多発性硬化症、脳脊髄炎、ギラン・バレー症候群、マルキャファーヴァ・ビギャミ病、デビック病、バロ病、HIVあるいはHTLV性脊髄炎または白質脳炎を予防・治療・改善する方法をである。さらに、上記医薬を製造することに用いる用途及びそれを含む医薬組成物である。

さらに本発明は、上記式 (II) で表される化合物、その薬理上許容できる塩、またはそれらの水和物の医薬用途も提供し、その詳細は化合物 (I) の場合と同じである。すなわち、化合物 (II) などよりなる医薬、それを投与する治療方法、医薬を製造することに用いるその使用である。

以下に、本願明細書において記載する記号、用語等の意味を説明し、本発明を詳細に説明する。

なお、本願明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる全ての、幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体などの異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。さらに結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形単一あるいは混合物であってもよく、無水物以外に水和物であってもよい。

本発明にかかるヘテロジアジノン誘導体もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物は、下記式で表される。



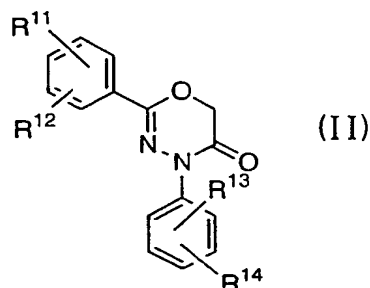
式中、Aは酸素原子、硫黄原子または式 $>NR^3$ で表される基（式中、 R^3 は、水素原子または低級アルキル基を意味する。）を示す；

R^1 および R^2 は同一または相異なって置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されていてもよいアリールアルケニル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルケニル基、置換されていてもよいピペリジル基、置換されていてもよいピペラジニル基、モルホリニル基、置換されていてもよい低級シクロアルキル基、テトラヒドロフラ

ニル基、テトラヒドロピラニル基、アダマンチル基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアミド基を示す；

R^4 および R^5 は同一または相異なって水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、ニトロ基、低級アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示す；

ただし、US-4, 670, 555 (US-4, 782, 066) 号公報に開示された下記式 (II) で表される化合物を除く。



式中、 R^{11} および R^{12} は同一または相異なって、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、C1-C2フルオロアルキル基、C1-C2クロロアルキル基、C1-C2ブロモアルキル基、C1-C6アルキル基、C3-C6シクロアルキル基、C7-C9アラルキル基、フェニル基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6アルキルチオ基、C1-C6アルキルスルフィニル基、C7-C9アラルコキシ基、フェノキシ基、フェニルチオ基、フェニルスルホニル基、アルカリ金属カルボキシレートC2-C5アルコキシカルボニル基または式- $N(R^{15})R^{16}$ （式中、 R^{15} および R^{16} は同一または相異なって水素原子またはC1-C2アルキル基を示す。）で表わされる基を示す；

R^{13} および R^{14} は同一または相異なって C_{1-4} アルキルスルホニル基、ニトロ基、式 $-OCH_nX_{3-n}$ （式中、Xはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を示す；nは1ないし3のいずれかの整数を示す。）で表される基または前記 R^{11} および R^{12} の定義に同意義の基を示す。

なお上記US-4, 670, 555 (US-4, 782, 066) 号公報に開示された化合物群は、抗線

虫剤 (nematocidal agent) あるいは抗ダニ剤 (miticidal agent) に関するものであり、本発明にかかるヘテロジアジノン誘導体とは、化学構造上も薬理作用上も全く異なる。

ここで本発明の定義における低級アルキル基とは、炭素数 1～6 のアルキル基を意味し、具体的には例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*-ペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、1-メチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基等の直鎖または分枝状アルキル基を挙げることができる。

次に低級アルコキシ基とは、上記低級アルキル基が酸素原子と結合した基を意味し、具体的には例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の直鎖または分枝状アルコキシ基を挙げることができる。

ハロゲン原子とは、具体的には例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

アリール基とは、芳香環を構成した炭化水素基を意味し、具体的には例えばフェニル基、インデニル基、ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、アンスニル基等を挙げることができ、さらに置換されていてもよい。またこれらの中でもフェニル基がより好ましい。

ヘテロアリール基とは、1 種以上の窒素原子、酸素原子あるいは硫黄原子の 1 個以上と共に炭素原子および水素原子で芳香環を構成した基を意味し、具体的には例えばチエニル基、フリル基、ピラニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、イソチアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソオキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリジニル基、イソインドリル基、インドリル基、インダゾリル基、イソキノリル基、キノリル基、プタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シノリニル

基等を挙げることができ、さらに置換されていてもよい。またこれらの中でもピリジル基、ピラジニル基、ピロリル基、キノリル基、チエニル基がより好ましい。

低級シクロアルキル基とは、炭素数3～8の環状炭化水素基を意味し、具体的には例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等を挙げることができる。またこれらの中でもシクロヘキシル基がより好ましい。

置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアミド基とは、式-NH₂あるいは式-CONH₂で表される基、またはそれぞれの窒素原子上の水素原子1または2個が置換された基を意味する。置換基の種類は限定されないが、具体的には低級アルキル基を挙げることができる。

次にR¹、R²における置換基の種類も限定されないが、具体的には例えば水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級チオアルコキシ基、ヒドロキシ低級チオアルコキシ基、アリールチオ基、ヘテロアリールチオ基、ヘテロアリール(ヒドロキシ)アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ジヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン化(ヒドロキシ)低級アルキル基、ヒドロキシアルケニル基、ヒドロキシアルキニル基、ヒドロキシ低級シクロアルケニル基、低級アルコキシ(ヒドロキシ)アルキル基、低級アルコキシ(ヒドロキシ)アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、低級アルコキシアルコキシ基、低級チオアルコキシアルコキシ基、低級アルキルスルホニルアルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ジヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキルアルコキシ基、ヒドロキシイミノ低級アルキル基、低級シクロアルキル(ヒドロキシ)アルキル基、アラルキル基、ヒドロキシアラルキル基、シアノ基、シアノ低級アルキル基、アミド基、N-低級アルキルアミド基、N-低級シクロアルキルアミド基、N,N-ジ低級アルキルアミド基、N-ヒドロキシ低級アルキルア

ミド基、N-ヒドロキシ低級アルキル-N-低級アルキルアミド基、N-アリールアミド基、サイクリックアミノカルボニル基、カルバモイル基、N-低級アルキルカルバモイル基、N,N-ジ低級アルキルカルバモイル基、アミノスルホニル基、サイクリックアミノスルホニル基、N-低級アルキルアミノスルホニル基、N-低級シクロアルキルアミノスルホニル基、N,N-ジ低級アルキルアミノスルホニル基、N-ヒドロキシ低級アルキルアミノスルホニル基、N-低級アルコキシアルキルアミノスルホニル基、N-ハロゲン化低級アルキルスルホニル基、ピロリジニルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノアルキル基、N-低級アルキルアミノスルホニルアルキル基、N,N-ジ低級アルキルアミノスルホニルアルキル基、低級アシル基、低級アシルアルキル基、低級シクロアルキル(ヒドロキシ)メチル基、テトラヒドロピラニル基、ヒドロキシテトラヒドロピラニル基、ヒドロキシ低級アルキルテトラヒドロピラニル基、低級アシルアミノアルキル基、(チアゾール-2-イル)ヒドロキシメチル基、ジ(チアゾール-2-イル)ヒドロキシメチル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルコキシアルキルスルホニル基、ヒドロキシ低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアルキル基、N-低級アルキルアミドアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルコキシ基、ヘテロアリールスルホニル基、4-モルホリニルスルホニル基、4-オキシチオモルホリニルスルホニル基、4-ジオキシチオモルホリニルスルホニル基、4-モルホリニルスルホニル基、ヒドロキシ低級シクロアルキル基、ヒドロキシ低級シクロアルキルオキシ基、ヒドロキシシクロアルケニル基、ハロゲン化ヒドロキシ低級アルキル基、4-ヒドロキシピペリジル基、4-低級アルコキシピペリジル基、 ω , ω -低級アルキレンジオキシアルキル基、 ω , ω -低級アルキレンジオキシアルコキシ基、低級シクロアルキルヒドロキシメチル基、アリールオキシ基、アリールアミノスルホニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、ヒドロ

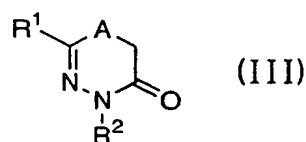
キシ低級アシルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ピリジル低級アルコキシ基、低級アルキルピリジルアルコキシ基、低級アルコキシヒドロキシアルコキシ基、低級チオアルコキシアルコキシ基、低級アルキルスルホニルアルコキシ基、N-低級アルキルカルバモイル基、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル基、N-ヒドロキシ低級アルキルカルバモイル基、N-ヒドロキシ低級アルキル-N-低級アルキルカルバモイル基、ハロゲン化低級アルコキシ基、シアノ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級シクロアルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、アミノ低級アルコキシ基、N-低級アルキルアミノアルコキシ基、N, N-ジ低級アルキルアミノアルコキシ基、低級アシルアルコキシ基、低級アシルアミノアルコキシ基、(1, 3-ジオキサニル) 低級アルキル基、(1, 3-ジオキサニル) 低級アルコキシ基、アミド低級アルコキシ基、4-(ヒドロキシアルキル) テトラヒドロピラン-4-イル基、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル基、2-ヒドロキシ-2-アルキル-2, 3-ジヒドロベンゾフラニル基、インダノニル基、ヒドロキシインダニル基、イミダゾリル低級アルコキシ基、スクシイミド基または2-オキサゾリドン-3-イル基、置換されていてもよいベンゾイルオキシ低級アルキル基、置換されていてもよいアミノ低級アルキル基、置換されていてもよいアミノ低級アルコキシ基、置換されていてもよいアラキルオキシ基、置換されていてもよいヘテロアリールアルコキシ基、置換されていてもよいモルホリニル低級アルコキシ基、置換されていてもよいピペリジル低級アルコキシ基、置換されていてもよいピペラジニル低級アルコキシ基、置換されていてもよいピロリジニル低級アルコキシ基等を挙げることができる。

これらの中でも、水酸基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ低級アルキル基、置換されていてもよいベンゾイルオキシ低級アルキル基、置換されていてもよいアミノ低級アルキル基、置換されていてもよいアミノ低級アルコキシ基、置換されていてもよいアラキルオキシ基、置換されていてもよいヘ

テロアリールアルコキシ基、置換されていてもよいモルホリニル低級アルコキシ基、置換されていてもよいピペリジル低級アルコキシ基、置換されていてもよいピペラジニル低級アルコキシ基、置換されていてもよいピロリジニル低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基がより好ましい。

前記式 (I) における R^4 および R^5 としては、同一または相異なって水素原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基またはアリール基を示す場合が好ましく、より好ましくは R^4 が水素原子を示し、 R^5 が水素原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基またはアリール基を示す場合であり、さらに好ましくは R^4 が水素原子を示し、 R^5 が水素原子、水酸基、メチル基、エチル基、*n*-ピロピル基、*i*-プロピル基またはフェニル基を示す場合であり、最も好ましくは R^4 および R^5 が同一または相異なって水素原子、メチル基、エチル基、*n*-ピロピル基または *i*-プロピル基を示す場合である。

前記式 (I) において、 R^4 および R^5 が水素原子である場合のヘテロジアジノン誘導体 (III) は、下記一般式で表される。

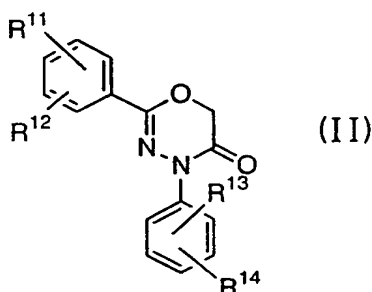


式中、Aは酸素原子、硫黄原子または式 NR^3 で表される基（式中 R^3 は、水素原子または低級アルキル基を意味する。）を意味する。

R^1 および R^2 は同一または相異なって置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されていてもよいアリールアルケニル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルケニル基、置換されていてもよいピペリジル基、置換されていてもよいピペラジニル基、モルホリニル基、置換されていてもよい低級シクロアルキル基、テトラヒドロフランニル基、テトラヒドロピラニル基、アダマンチル基、置換されていてもよいア

ミノ基または置換されていてもよいアミド基を意味する。

ただし、US-4, 670, 555 (US-4, 782, 066) 号公報に開示された、下記一般式 (II) で表される化合物を除く。



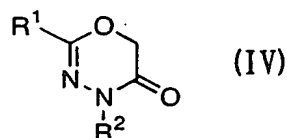
式中 R^{11} および R^{12} は同一または相異なって、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、C1-C2フルオロアルキル基、C1-C2クロロアルキル基、C1-C2ブロモアルキル基、C1-C6アルキル基、C3-C6シクロアルキル基、C7-C9アラルキル基、フェニル基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6アルキルチオ基、C1-C6アルキルスルフィニル基、C7-C9アラルコキシ基、フェノキシ基、フェニルチオ基、フェニルスルホニル基、アルカリ金属カルボキシレートC2-C5アルコキシカルボニル基または式 $-N(R^{15})R^{16}$ で表される基 (R^{15} および R^{16} は同一または相異なって、水素原子またはC1-C2アルキル基を意味する) を意味する；

式中 R^{13} および R^{14} は同一または相異なって、C1-C4アルキルスルホニル基、ニトロ基、式 $-OCH_nX_{3-n}$ (X はフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。 n は1~3の整数を意味する) で表される基または R^{11} および R^{12} で定義された他の基を意味する。

前記定義における「低級アルキル基」、「低級アルコキシ基」、「ハロゲン原子」、「アリール基」、「ヘテロアリール基」、「低級シクロアルキル基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいアミド基」および「 R^1 および/または R^2 における「置換基」」は前記定義に同意義を示す。これらの中でも、好ましくは水酸基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキ

シ低級アルキル基、置換されていてもよいベンゾイルオキシ低級アルキル基、置換されていてもよいアミノ低級アルキル基、置換されていてもよいアミノ低級アルコキシ基、置換されていてもよいアラルキルオキシ基、置換されていてもよいヘテロアリアルコキシ基、置換されていてもよいモルホリニル低級アルコキシ基、置換されていてもよいピペリジル低級アルコキシ基、置換されていてもよいピペラジニル低級アルコキシ基、置換されていてもよいピロリジニル低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基等である。

本発明にかかるヘテロジアジノン誘導体 (III) においては、式中 A の違いにより、オキサジアジノン誘導体、チアジアジン誘導体およびトリアジン誘導体が含まれ、例えば下記一般式 (IV) で表されるオキサジアジノン誘導体が好ましく、



(式中、 R^1 および R^2 は前記と同様の意味を有する。)

例えば以下の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物があげられる。なお、本発明がこれらに限定されないことは言うまでもない。

- (1) 2-(2-ピリジル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (2) 2-(2-ピラジニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (3) 2-(1-メチル-2-ピロリル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (4) 2, 4-ジフェニル-4H-1, 3, 4-チアジアジン-5 (6H)-オン、
- (5) 2-(2, 3-ジメトキシフェニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (6) 2-(2-ピロリル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (7) 2-(2-キノリル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

- (8) 2-(6-メチル-2-ピリジル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (9) 2-ベンゾイルオキシメチル-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (10) 2-(2-ピリジル)-4-(2, 4-ジフルオロフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (11) 2-(2-ピリジル)-4-シクロヘキシル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (12) 2-(2-クロロ-4-ピリジル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (13) 2-(3-メトキシ-2-ピリジル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (14) 2-(3-ヒドロキシ-2-ピリジル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (15) 2-スチリル-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (16) 2-[2-(3-ピリジル) ビニル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (17) 2-(2-メトキシフェニル)-4-(2-ブromoフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (18) 2-(4-ニトロフェニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (19) 2-(3-ニトロフェニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (20) 2-(2-ニトロフェニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (21) 2-(4-モルホリニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

- (22) 2-シクロヘキシル-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、
- (23) 2-ジメチルアミノ-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、
- (24) 2-ジメチルアミノ-4-フェニル-4H-1, 3, 4-チアジアジン-5 (6H) -オン、
- (25) 2-(2, 6-ジメトキシフェニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、
- (26) 2-(2-メトキシフェニル)-4-(2-フルオロフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、
- (27) 2-フェニル-4-シクロヘキシル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、
- (28) 2-(2-メトキシフェニル)-4-シクロヘキシル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、
- (29) 2-(3-ピリジル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、
- (30) 2-フェニル-4-(2-ブロモフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、
- (31) 2-(2-チエニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、
- (32) 2-ベンジル-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、
- (33) 2-(2-ピリジル)-4-(2-ブロモフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、
- (34) 2-(2-ピリジル)-4-(2-フルオロフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、
- (35) 2-(2-ピリジル)-4-(2-メトキシフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、
- (36) 2-フェニル-4-(2-シアノフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、
- (37) 2-フェニル-4-(2-ニトロフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、
- (38) 2-フェニル-4-(2-ピリジル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、

- (39) 2-フェニル-4-(3-ピリジル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、
- (40) 2-フェニル-4-(3-シアノ-2-ピリジル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、
- (41) 2-フェニル-4-(2-ヒドロキシメチルフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、
- (42) 2-フェニル-4-(2-シアノ-3-ピリジル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、
- (43) 2-フェニル-4-(2-チエニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、
- (44) 2-フェニル-4-(3-チエニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、
- (45) 2-フェニル-4-(4-シアノフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、
- (46) 2-フェニル-4-(3-シアノフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、
- (47) 2-フェニル-4-(2-シアノ-3-チエニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、
- (48) 2-(2-ヒドロキシフェニル)-4-(2-ブロモフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、
- (49) 2-(2-ヒドロキシフェニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、
- (50) 2-フェニル-4-(2-ヒドロキシフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、
- (51) 2-(2-ヒドロキシフェニル)-4-(2-フルオロフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、
- (52) 2-(2-ヒドロキシフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、
- (53) 2-(2-ヒドロキシフェニル)-4-(2, 4-ジフルオロフェニル)-4H-1, 3, 4-オ

キサジアジン-5 (6H) -オン、

(54) 2-[2-(2-ジメチルアミノ)エトキシフェニル]-4-(2-ブロモフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、

(55) 2-[2-(4-ピリジル)メトキシフェニル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、

(56) 2-[2-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、

(57) 2-[2-(2-ピリジル)メトキシフェニル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、

(58) 2-[2-(3-ピリジル)メトキシフェニル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、

(59) 2-[2-[2-(1-ピペリジル)エトキシ]フェニル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、

(60) 2-[2-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、

(61) 2-[2-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、

(62) 2-[2-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、

(63) 2-[2-[3-(1-ピペリジニル)プロポキシ]フェニル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、

(64) 2-フェニル-4-[2-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル]-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、

(65) 2-フェニル-4-[2-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン、

(66) 2-[2-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]-4-(2-フルオロフェニ

ル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(67) 2-[2-[2-(4-モルホリニル) エトキシ] フェニル]-4-(2-フルオロフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(68) 2-[2-[2-(4-モルホリニル) エトキシ] フェニル]-4-(2-ブロモフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(69) 2-[2-[2-(4-モルホリニル) エトキシ] フェニル]-4-シクロヘキシル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(70) 2-[2-[2-(4-モルホリニル) エトキシ] フェニル]-4-(4-フルオロフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(71) 2-[2-[2-(4-モルホリニル) エトキシ] フェニル]-4-(2, 4-ジフルオロフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(72) 2-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-ピリジル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(73) 2-[3-[2-(4-モルホリニル) エトキシ]-2-ピリジル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(74) 2-[3-[2-(1-ピペリジル) エトキシ]-2-ピリジル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(75) 2-[3-[2-(1-ピロリジニル) エトキシ]-2-ピリジル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(76) 2-[3-[2-(1-メチル-2-ピロリジニル) エトキシ]-2-ピリジル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(77) 2-[3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2-ピリジル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(78) 2-(3-アミノフェニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(79) 2-(2-アミノフェニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オ

ン、

(80) 2-フェニル-4-(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(81) 2-フェニル-4-(1-メチル-4-ピペリジル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(82) 2-フェニル-4-(3-キヌクリジニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(83) 2-ピリジル-4-(1-ベンジル-4-ピペリジル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(84) 2-フェニル-4-(3-テトラヒドロフラニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(85) 2-フェニル-4-シクロペンチル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(86) 2-フェニル-4-(1-ベンジル-4-ピペリジル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(87) 2-フェニル-4-[1-(2-ピリジル)エチル]-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(88) 2-フェニル-4-[1-(3-ピリジル)エチル]-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(89) 2-フェニル-4-[1-(4-ピリジル)エチル]-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(90) 2-(3-ジメチルアミノフェニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

(91) 2-(2-ジメチルアミノフェニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

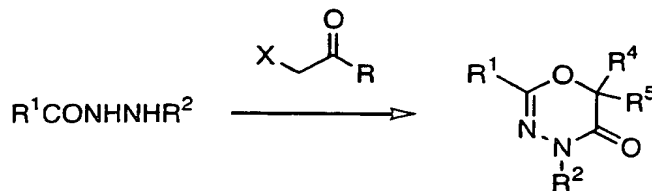
(92) 2-[2-(4-ピリジル)メチルアミノフェニル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、

- (93) 2-[2-(3-ピリジル)メチルアミノフェニル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (94) 2-(4-ピリジル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン、
- (95) N-(2-ピリジル)-[4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン-2-イル]カルボキサミド、
- (96) N-(3-ピリジル)-[4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン-2-イル]カルボキサミド、
- (97) N-(4-ピリジル)-[4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン-2-イル]カルボキサミド、
- (98) 1, 3-ジフェニル-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-6 (1H)-オン、
- (99) 1-フェニル-3-(2-ピリジル)-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-6 (1H)-オン

本発明における「塩」および「薬理学的に許容される塩」とは、本発明にかかるヘテロジアジノン誘導体と塩を形成するものであれば限定されず、例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などのハロゲン化水素酸塩；硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩などの無機酸塩；酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩などの有機カルボン酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩などの有機スルホン酸塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、プロカイン塩、ピリジン塩、フェネチルベンジルアミン塩などのアミンとの塩；ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩等があげられ、好ましくは塩酸塩、シュウ酸塩である。

本発明化合物の製造方法としては種々の方法が考えられるが、代表的な方法として、例えば以下の方法があげられる。

1. 置換基 R^1 、 R^2 を有するヒドラジド誘導体を環化する。



式中、A、 R^1 、 R^2 、 R^4 および R^5 は前記定義に同意義を示し、Xはハロゲン原子を示し、Rは水酸基またはハロゲン原子を示す。本反応においては、公知ヒドラジド誘導体とハロゲン化酢酸誘導体を反応させて、ヘテロジアジノン誘導体を得る。ここでハロゲン化酢酸誘導体として具体的には、例えば塩化クロロアセチル、臭化プロモアセチル等を挙げる事ができる。

本反応は塩基の存在下に行うことにより、よりスムーズに進行する。ここで利用する塩基は限定されないが、具体的には例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン等を挙げる事ができる。

また本反応は溶媒の存在下に行うことが、作業性・攪拌性・反応温度制御の観点上好ましい。利用する溶媒もヒドラジド誘導体、ハロゲン化酢酸誘導体あるいは塩基に対し不活性なものであれば限定されないが、具体的には例えばアセトン、2-ブタノン (MEK, メチルエチルケトン)、3-ペンタノン (ジエチルケトン)、3-ヘキサノン (エチルプロピルケトン)、4-ヘプタノン (ジプロピルケトン)、2,4-ジメチル-3-ペンタノン (ジイソプロピルケトン)、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、テトラヒドロフラン (THF)、1,2-ジメトキシエタン (DME, エチレングリコールジメチルエーテル)、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、ブチルエーテル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、プロピオン酸メチル、プロピオン酸エチル、酪酸メチル、酪酸エチル、炭酸ジメチル、炭酸ジエチル、炭酸ジプロピル、炭酸メチルエチル、1,4-ジオキサン、1,3-ジオキソラン、ニトロメタン、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、

ヘキサメチルホスホンアミド (HMPA)、アセトニトリル、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン等を挙げることができる。

反応温度も限定されないが、通常は加熱還流下に行うことにより、短時間で反応終了する。

2. 置換基 R^1 を有するヘテロジアジノン誘導体に R^2 を導入する (1)。



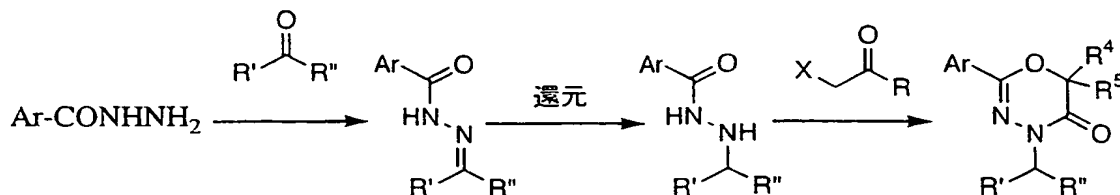
式中、A、 R^1 、 R^2 、 R^4 および R^5 は前記定義に同意義を示す。本反応は、ヘテロジアジノン誘導体とハロゲンアリール誘導体を反応させるものであり、ウルマン反応の常法に従って行うことができる。また塩基の存在下に行うことが好ましく、中でも酢酸カリウムがよりよい結果を与える。さらに、本反応は、ヘテロジアジノン誘導体とアリールボロン酸誘導体を塩基の存在下酢酸銅を用いたカップリング反応によって行うことができる。

3. 置換基 R^1 を有するヘテロジアジノン誘導体に R^2 を導入する (2)。



式中、A、 R^1 、 R^2 、 R^4 および R^5 は前記定義に同意義を示す。本反応も、ヘテロジアジノン誘導体とハロゲンアリール誘導体を反応させるものであるが、塩基存在下のN-アルキル化あるいは光延反応の常法に従って行うことができる。

4. 置換基 R^2 が低級アルキル基の場合、イミンを還元後、環化する。



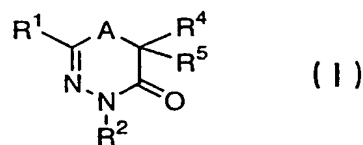
式中、Xはハロゲン原子を示し、Rは水酸基またはハロゲン原子を示し、Arは置換されていてもよいアリール基を示し、R'およびR''は同一または相異なって低級アルキル基を示す。本反応は、例えばベンゾイルヒドラジン誘導体とケトンからイミンを合成し、次いで還元した後、ハロゲン化酢酸誘導体を反応させて、ヘテロジアジノン誘導体を得るものである。還元剤として具体的には、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等を挙げることができる。

また上記製造法以外にも、置換基R¹、R²を修飾して、さらに新たな誘導体に導くこともできる。

以上が本発明に係る化合物(I)等の製造方法であるが、前記反応における原料化合物は塩や水和物を形成していてもよく、反応を阻害しないものであれば特に限定されるものではない。本発明に係る化合物がフリー体として得られる場合は、前記の化合物(I)等が形成していてもよい塩の状態に常法に従って変換することができる。本発明に係る化合物について得られる種々の異性体は、通常分離手段(例えば再結晶、クロマトグラフィー等)を用いることにより精製し、単離することができる。

本発明に係る化合物である、下記式(I)で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、下記式(V)で表されるヘテロジアジノン誘導体またはその薬理学的に許容される塩、および、これらを含含有してなる組成物は、医薬として、特に非N-メチル-D-アスパルテート興奮性アミノ酸受容体拮抗作用が有効な疾患の予防・治療・改善剤として有用であり、具体的には2-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソオキサゾールプロピオン酸受容体拮抗作用が有効な疾患の予防・治療・改善剤として有用であり、より具体的には神経変性疾患の予防・治療・改善剤として有用であり、さらに具体的には、1)運動障害、知覚障害、異常行動等の脳虚血・脳脊髄損傷後の急性神経変性による障害、2)アルツハイ

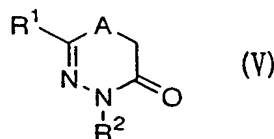
マー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン舞踏病等の慢性神経変性疾患、3) てんかん、4) 慢性疼痛、偏頭痛、癌性疼痛、糖尿病性神経障害等に由来する疼痛、5) 痙性麻痺、または6) 多発性硬化症、脳脊髄炎、ギラン・バレー症候群、マルキャファーヴァ・ビギヤミ病、デビック病、バロ病、レフサム病、タンギエール病、デジェリナーソタス病、HIVあるいはHTLV性脊髄炎、白質脳炎等の脱髄性疾患の治療・改善・予防剤として有用である。



式中、Aは酸素原子、硫黄原子または式 $>NR^3$ で表される基（式中、 R^3 は、水素原子または低級アルキル基を意味する。）を示す；

R^1 および R^2 は同一または相異なって置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されていてもよいアリールアルケニル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルケニル基、置換されていてもよいピペリジル基、置換されていてもよいピペラジニル基、モルホリニル基、置換されていてもよい低級シクロアルキル基、テトラヒドロフランニル基、テトラヒドロピラニル基、アダマンチル基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアミド基を示す；

R^4 および R^5 は同一または相異なって水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、ニトロ基、低級アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示す。



式中Aは、酸素原子、硫黄原子または式 $>NR^3$ で表される基（式中 R^3 は、

水素原子または低級アルキル基を意味する。)を意味する；

R^1 、 R^2 は同一または相異なって、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されていてもよいアリールアルケニル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルケニル基、置換されていてもよいピペリジル基、置換されていてもよいピペラジニル基、モルホリニル基、置換されていてもよい低級シクロアルキル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、アダマンチル基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアミド基を意味する。

なお、前記ヘテロジアジノン誘導体 (V) には、前記US-4, 670, 555 (US-4, 782, 066) 号公報に開示された化合物も含まれる。またヘテロジアジノン誘導体 (V) として具体的には、例えば前記ヘテロジアジノン誘導体 (I) と同様の化合物を挙げることができるが、これらには限定されない。

本発明に係る化合物 (I) は、慣用されている方法により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等の剤に製剤化することができる。製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調製剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。すなわち経口製剤を製造するには、ヘテロジアジノン誘導体またはその薬理学的に許容される塩と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。これらの成分としては例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸

イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；グルコース、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体、精製水などがあげられる。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。また注射用製剤を製造する際には、ヘテロジアジノン誘導体またはその薬理学的に許容され

る塩にpH調整剤、溶解剤、等張化剤などと、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤などを加えて、常法により製剤化する。外用剤を製造する際の方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。使用する基剤原料として具体的には、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、さらに必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができるが、本発明にかかる外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。また必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

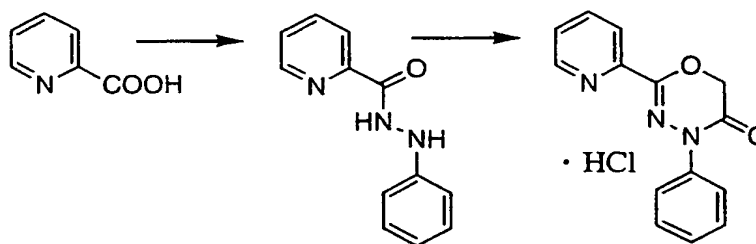
本発明にかかる化合物（I）を医薬として投与する場合、その形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与でもよい。例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤などの剤として製剤化し、投与することができる。本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の具体的な種類等により異なるが、成人であれば、通常1日あたり0.01mg～2000mgであり、好ましくは0.1mg～1000mgであり、さらに好ましくは0.5mg～500mgを、それぞれ1回から数回に分けて投与することができる。

以下に示す実施例（さらにその塩、それらの水和物、それらを含んでなる医薬組成物）、試験例は例示的なものであって、本発明にかかる化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。当業者は、以下に示す実施

例のみならず本願明細書にかかる特許請求の範囲に様々な変更を加えて本発明を最大限に実施することができ、かかる変更は、本願明細書にかかる特許請求の範囲に含まれるものである。

実施例

実施例 1 2-(2-ピリジル)-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン・塩酸塩



1-1) ニコチン酸フェニルヒドラジド

窒素雰囲気下、ピコリン酸 (6.83g) をジメチルホルムアミド/テトラヒドロフラン (1:1, 100ml) 混合溶媒に溶解し、1,1-カルボニルジイミダゾール (9.90g) を加え、室温にて30分間攪拌した後、フェニルヒドラジン (6.00g) を加え、室温にてさらに一晩攪拌した。反応液に水を加え析出した固体を濾別し、乾燥して標題化合物 (10.1g, 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 6.66-6.70 (m, 1H) , 6.70-6.75 (m, 2H) , 7.08-7.14 (m, 2H) , 7.61-7.64 (m, 1H) , 7.81-7.89 (m, 1H) , 7.98-8.01 (m, 2H) , 8.65-8.68 (m, 1H) , 10.51-10.54 (m, 1H) .

1-2) 2-(2-ピリジル)-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン・塩酸塩

1-1) で得たニコチン酸フェニルヒドラジド (10.1g) をメチルエチルケトン (250ml) に溶解し、塩化クロロアセチル (3.77ml) を加え1時間加熱還流した。室温に放冷後、炭酸カリウム (39.4g) を加えさらに3時間加熱還流した。室温に放

冷後減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後減圧濃縮し、得られた結晶性残渣を酢酸エチル／ヘキサン、次いでメタノール／ヘキサンから再結晶して、標題化合物の遊離体 (6.80g、57%) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 4.98 (s, 2H) , 7.32 (tt, 1H) , 7.40 (ddd, 1H) , 7.43-7.49 (m, 2H) , 7.68-7.72 (m, 2H) , 7.79 (ddd, 1H) , 8.06-8.09 (m, 1H) , 8.71-8.74 (m, 1H) .

この遊離体 (6.60g) を4N塩酸／酢酸エチル溶液にて塩酸塩とし、エタノール／テトラヒドロフラン／酢酸エチルから再結晶して、標題化合物 (6.51g) を得た。

塩酸塩：

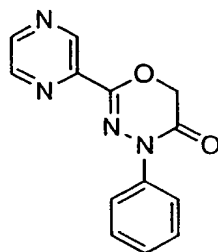
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 5.04 (s, 2H) , 7.30-7.36 (m, 1H) , 7.45-7.51 (m, 2H) , 7.56 (ddd, 1H) , 7.65-7.70 (m, 2H) , 7.96 (ddd, 1H) , 7.99-8.03 (m, 1H) , 8.66-8.70 (m, 1H) .

ESI-mass ; 254 (MH^+)

融点 ; 149-150°C

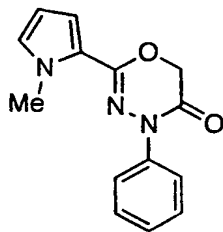
実施例 1 と同様にして、以下の実施例 2 ないし 16 の化合物を合成した。

実施例 2 2-(2-ピラジニル)-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン



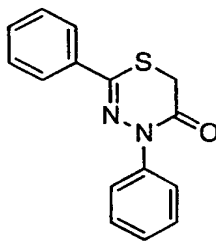
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 5.06 (s, 2H) , 7.29-7.35 (m, 1H) , 7.44-7.49 (m, 2H) , 7.65-7.69 (m, 4H) , 8.73-8.77 (m, 2H) , 9.17-9.19 (m, 1H) .

実施例 3 2-(1-メチル-2-ピロリル)-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン



$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 3.82 (s, 3H) , 4.87 (s, 2H) , 6.07-6.13 (m, 1H) , 6.63-6.68 (m, 1H) , 7.01-7.06 (m, 1H) , 7.23-7.30 (m, 1H) , 7.39-7.48 (m, 2H) , 7.63-7.71 (m, 2H) .

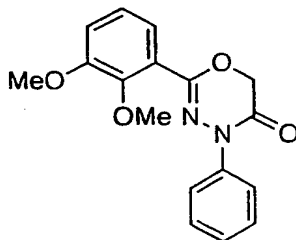
実施例 4 2,4-ジフェニル-4H-1,3,4-チアジアジン-5(6H)-オン



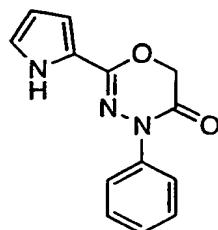
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 3.64 (s, 2H) , 7.30-7.37 (m, 1H) , 7.40-7.51 (m, 5H) , 7.53-7.59 (m, 2H) , 7.87-7.94 (m, 2H) .

ESI-mass ; 269 (MH^+)

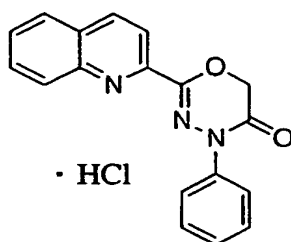
実施例 5 2-(2,3-ジメトキシフェニル)-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン



$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 3.77 (s, 3H) , 3.82 (s, 3H) , 4.96 (s, 2H) , 7.12-7.18 (m, 2H) , 7.19-7.23 (m, 1H) , 7.25-7.30 (m, 1H) , 7.40-7.46 (m, 2H) , 7.61-7.65 (m, 2H) .

実施例 6 2-(2-ピロリル)-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン

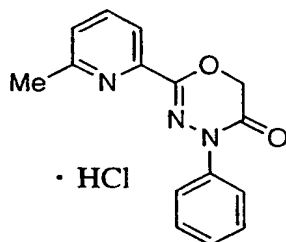
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 4.88 (s, 2H) , 6.13-6.17 (m, 1H) , 6.58-6.62 (m, 1H) , 6.93-6.97 (m, 1H) , 7.24-7.30 (m, 1H) , 7.40-7.47 (m, 2H) , 7.72-7.77 (m, 2H) .

実施例 7 2-(2-キノリル)-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン・塩酸塩

遊離体 :

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 5.09 (s, 2H) , 7.31-7.37 (m, 1H) , 7.46-7.52 (m, 2H) , 7.66-7.73 (m, 3H) , 7.80-7.85 (m, 1H) , 8.02-8.06 (m, 1H) , 8.09-8.15 (m, 2H) , 8.44-8.48 (m, 1H) .

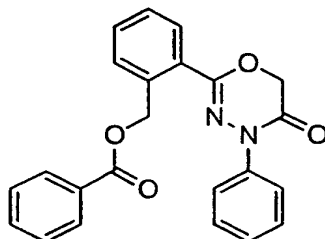
ESI-mass ; 304 (MH^+)

実施例 8 2-(6-メチル-2-ピリジル)-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン・塩酸塩

遊離体 :

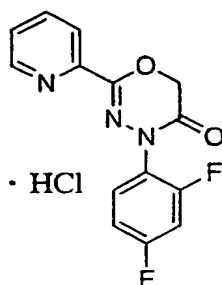
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 2.50 (s, 3H) , 5.00 (s, 2H) , 7.29-7.33 (m, 1H) ,
7.36-7.39 (m, 1H) , 7.43-7.48 (m, 2H) , 7.62-7.66 (m, 2H) , 7.78-7.80 (m, 2H) .

実施例 9 2-ベンゾイルオキシメチル-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン



$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 4.86 (s, 2H) , 5.71 (s, 2H) , 7.25-7.31 (m, 1H) ,
7.38-7.47 (m, 5H) , 7.48-7.62 (m, 3H) , 7.66-7.70 (m, 2H) , 7.85-7.89 (m, 1H) , 8.05-
8.09 (m, 2H) .

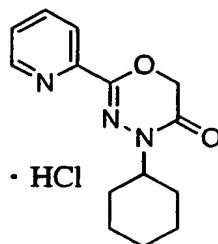
実施例 10 2-(2-ピリジル)-4-(2,4-ジフルオロフェニル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン・塩酸塩



遊離体 :

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 5.08 (s, 2H) , 7.21-7.27 (m, 1H) , 7.47 (ddd, 1H) ,
7.51 (ddd, 1H) , 7.65 (ddd, 1H) , 7.86-7.92 (m, 2H) , 8.64 (ddd, 1H) .

実施例 11 2-(2-ピリジル)-4-シクロヘキシル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン・塩酸塩

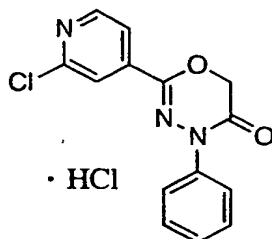


遊離体：

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.06-1.22 (m, 1H) , 1.34 (ddt, 2H) , 1.57-1.83 (m, 7H) , 4.33-4.41 (m, 1H) , 4.81 (s, 2H) , 7.48 (ddd, 1H) , 7.87-7.96 (m, 2H) , 8.62 (ddd, 1H) .

ESI-mass ; 260 (MH^+)

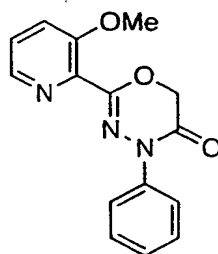
実施例 1 2 2-(2-クロロ-4-ピリジル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン・塩酸塩



$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 5.50 (s, 2H) , 7.29-7.34 (m, 1H) , 7.44-7.48 (m, 2H) , 7.63-7.66 (m, 2H) , 7.76 (d, 1H) , 7.78 (s, 1H) , 8.53 (d, 1H) .

ESI-mass ; 288 (MH^+)

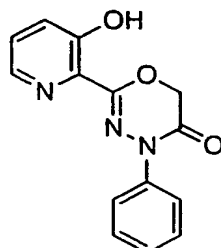
実施例 1 3 2-(3-メトキシ-2-ピリジル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン



$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 3.95 (s, 3H) , 4.95 (s, 2H) , 7.25-7.29 (m, 1H) ,

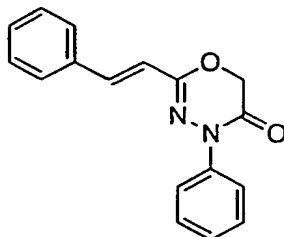
7.34-7.44 (m, 4H), 7.70-7.73 (m, 2H), 8.31 (d, 1H).

実施例 14 2-(3-ヒドロキシ-2-ピリジル)-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン



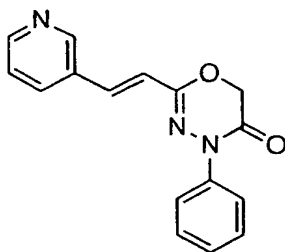
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 5.07 (s, 2H), 7.26-7.39 (m, 3H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.57-7.60 (m, 2H), 8.30-8.32 (m, 1H), 10.51 (s, 1H).

実施例 15 2-スチリル-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン



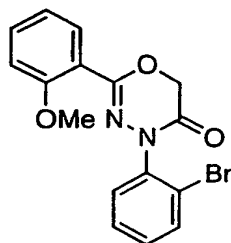
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 4.80 (2H, s), 6.62 (1H, d), 7.28-7.50 (9H, m), 7.63 (2H, d).

実施例 16 2-[2-(3-ピリジル)ビニル]-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン



$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 4.83 (2H, s), 6.67 (1H, d), 7.30-7.50 (4H, m), 7.63 (2H, m), 7.63 (2H, m), 7.84 (1H, d), 8.57 (1H, d), 8.72 (1H, br).

実施例 17 2-(2-メトキシフェニル)-4-(2-ブロモフェニル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン

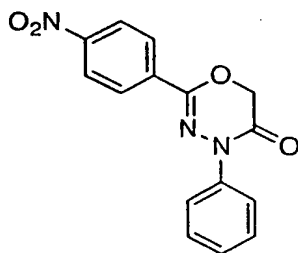


2-ブロモフェニルヒドラジン塩酸塩 (105g) をピリジン/ジメチルホルムアミド (1:1, 1000ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、m-アニソイルクロリド (76.7g) を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し水、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後減圧濃縮しヒドラジド体とし、さらに実施例1-2と同様にして、標題化合物 (126g、74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 3.88 (s, 3H)、4.89 (s, 2H)、6.94-6.99 (m, 2H)、7.25-7.30 (m, 1H)、7.39-7.45 (m, 2H)、7.48 (dd, 1H)、7.55-7.59 (m, 1H)、7.69 (dd, 1H)。

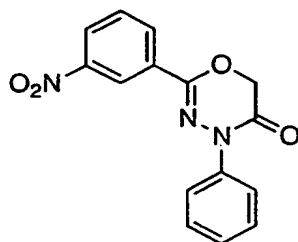
実施例 17 と同様にして、以下の実施例 18 ないし 35 の化合物を合成した。

実施例 18 2-(4-ニトロフェニル)-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン



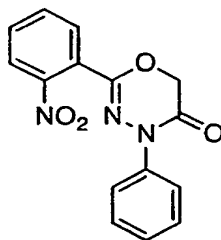
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 5.05 (s, 2H)、7.28-7.34 (m, 1H)、7.42-7.49 (m, 2H)、7.62-7.68 (m, 2H)、8.05-8.11 (m, 2H)、8.27-8.32 (m, 2H)。

実施例 19 2-(3-ニトロフェニル)-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-

5 (6H) -オン

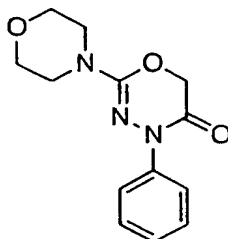
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 4.96 (s, 2H) , 7.31-7.37 (m, 1H) , 7.44-7.51 (m, 2H) , 7.60-7.66 (m, 1H) , 7.68-7.72 (m, 2H) , 8.26-8.30 (m, 1H) , 8.31-8.35 (m, 1H) , 8.75-8.77 (m, 1H) .

実施例 20 2-(2-ニトロフェニル)-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5 (6H) -オン



$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 4.82 (s, 2H) , 7.28-7.34 (m, 1H) , 7.43-7.48 (m, 2H) , 7.62-7.72 (m, 4H) , 7.81-7.85 (m, 1H) , 7.95-7.99 (m, 1H) .

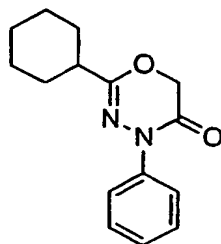
実施例 21 2-(4-モルホリニル)-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5 (6H) -オン



$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 3.38-3.44 (m, 4H) , 3.60-3.66 (m, 4H) , 5.00 (s, 2H) , 7.08-7.13 (m, 1H) , 7.14-7.19 (m, 2H) , 7.33-7.39 (m, 2H) .

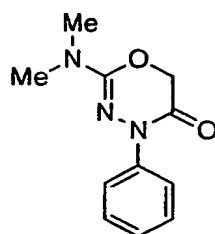
ESI-mass ; 262 (MH^+)

実施例 22 2-シクロヘキシル-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-

オン

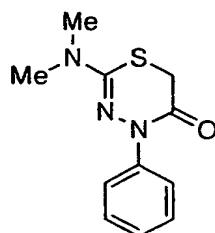
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.16-1.36 (m, 3H) , 1.40-1.52 (m, 2H) , 1.64-1.72 (m, 1H) , 1.76-1.84 (m, 2H) , 1.90-1.99 (m, 2H) , 2.34 (tt, 1H) , 4.65 (s, 2H) , 7.21-7.26 (m, 1H) , 7.37-7.41 (m, 2H) , 7.63-7.67 (m, 2H) .

実施例 2 3 2-ジメチルアミノ-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5 (6H)-

オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 2.87-2.94 (m, 6H) , 4.95 (s, 2H) , 7.06-7.12 (m, 1H) , 7.13-7.18 (m, 2H) , 7.32-7.37 (m, 2H) .

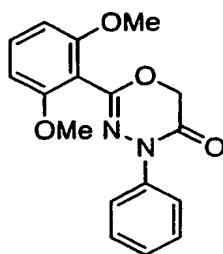
実施例 2 4 2-ジメチルアミノ-4-フェニル-4H-1,3,4-チアジアジン-5 (6H)-

ン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 2.99 (s, 6H) , 3.61 (s, 2H) , 7.16-7.21 (m, 1H) , 7.32-7.38 (m, 2H) , 7.50-7.54 (m, 2H) .

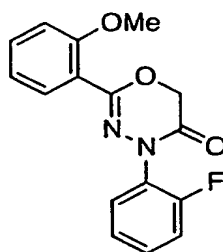
実施例 2 5 2-(2,6-ジメトキシフェニル)-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5 (6H)-

オン



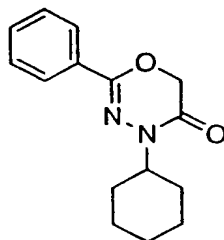
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 3.78 (s, 6H) , 4.85 (s, 2H) , 6.73 (d, 2H) , 7.23-7.28 (m, 1H) , 7.37-7.45 (m, 3H) , 7.53-7.57 (m, 2H) .

実施例 2 6 2-(2-メトキシフェニル)-4-(2-フルオロフェニル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン



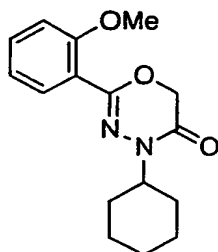
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 3.89 (s, 3H) , 4.88 (s, 2H) , 6.94-7.00 (m, 2H) , 7.16-7.26 (m, 2H) , 7.32-7.39 (m, 1H) , 7.41-7.46 (m, 1H) , 7.47-7.53 (m, 1H) , 7.53-7.56 (m, 1H) .

実施例 2 7 2-フェニル-4-シクロヘキシル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン



$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.11-1.20 (m, 1H) , 1.26-1.40 (m, 2H) , 1.50-1.83 (m, 7H) , 4.31-4.40 (m, 1H) , 4.79 (s, 2H) , 7.43-7.52 (m, 3H) , 7.77-7.82 (m, 2H) .
ESI-mass ; 259 (MH^+)

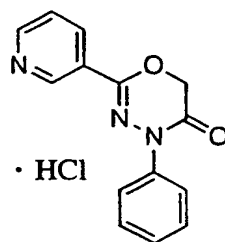
実施例 28 2-(2-メトキシフェニル)-4-シクロヘキシル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン



$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.02-1.15 (m, 1H) , 1.25-1.38 (m, 2H) , 1.55-1.68 (m, 5H) , 1.71-1.80 (m, 2H) , 3.80 (s, 3H) , 4.29-4.38 (m, 1H) , 4.68 (s, 2H) , 6.99 (ddd, 1H) , 7.10 (d, 1H) , 7.42-7.49 (m, 2H) .

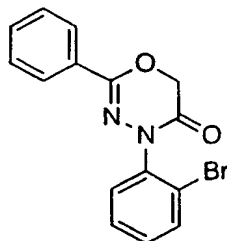
ESI-mass ; 289 (MH^+)

実施例 29 2-(3-ピリジル)-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン・塩酸塩



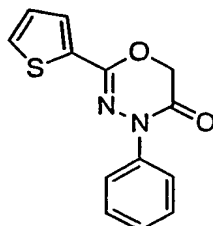
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 5.05 (s, 2H) , 7.28-7.33 (m, 1H) , 7.44-7.48 (m, 2H) , 7.61 (t, 1H) , 7.66-7.69 (m, 2H) , 8.30 (d, 1H) , 8.74 (d, 1H) , 9.06 (s, 1H) .

実施例 30 2-フェニル-4-(2-ブロモフェニル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン



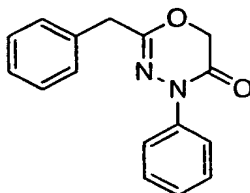
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 4.94 (s, 2H) , 7.28-7.33 (m, 1H) , 7.38-7.49 (m, 5H) , 7.71 (d, 1H) , 7.87-7.90 (m, 2H) .

実施例 3 1 2-(2-チエニル)-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン



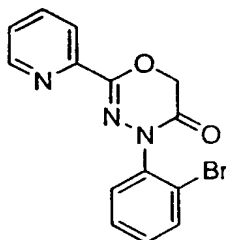
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 4.86 (2H, s) , 7.08 (1H, m) , 7.30 (1H, t) , 7.40-7.50 (3H, m) , 7.56 (1H, s) , 7.70 (2H, d) .

実施例 3 2 2-ベンジル-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン



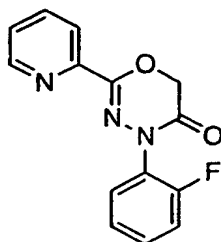
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 3.64 (2H, s) , 4.63 (2H, s) , 7.25-7.45 (8H, m) , 7.63 (2H, d) .

実施例 3 3 2-(2-ピリジル)-4-(2-ブロモフェニル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン

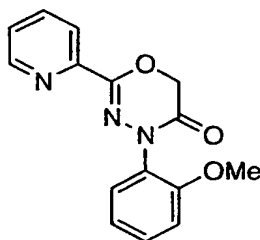


$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 5.02 (2H, s) , 7.30-7.50 (4H, m) , 7.70 (1H, d) , 7.76 (1H, t) , 7.99 (1H, d) , 8.70 (1H, d) .

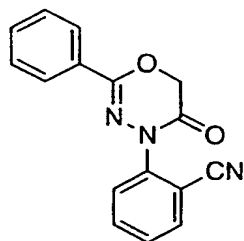
実施例 3 4 2-(2-ピリジル)-4-(2-フルオロフェニル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン

ジン-5 (6H) -オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 5.02 (2H, s) , 7.20-7.30 (2H, m) , 7.36-7.43 (2H, m) , 7.50 (1H, t) , 7.77 (1H, t) , 8.00 (1H, d) , 8.72 (1H, d) .

実施例 3 5 2-(2-ピリジル)-4-(2-メトキシフェニル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5 (6H) -オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 3.85 (3H, s) , 5.00 (2H, s) , 7.00-7.10 (2H, m) , 7.34-7.43 (3H, m) , 7.72 (1H, t) , 7.98 (1H, d) , 8.70 (1H, d) .

実施例 3 6 2-フェニル-4-(2-シアノフェニル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5 (6H) -オン

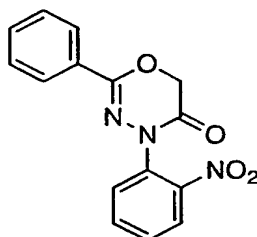
Receuil des Travaux chimiques des Pays Bas, 1929, 48, 417. に従って合成した2-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5 (6H) -オン 7.01gと、2-ブロモベンゾニトリル 14.67gを1,2-ジクロロベンゼン 100mlに溶解した後、酢酸カリウム 11.85gと銅 5.15gを加え、激しく攪拌しながら190℃で2時間加温した。室温まで放冷後、反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、不溶物を濾別したのち、

無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製して得られた粗結晶を酢酸エチル／ヘキサンから再結晶して、標題化合物 1.12g (収率10%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 4.94 (s, 2H) , 7.39-7.51 (m, 4H) , 7.65-7.74 (m, 2H) , 7.77-7.80 (m, 1H) , 7.91-7.95 (m, 2H) .

融点 ; 148-149°C

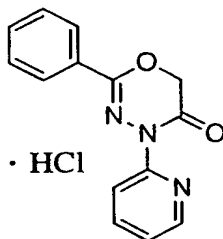
実施例 3 7 2-フェニル-4-(2-ニトロフェニル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン



$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 5.06 (s, 2H) , 7.45-7.57 (m, 3H) , 7.62-7.68 (m, 1H) , 7.77-7.89 (m, 4H) , 8.06 (dd, 1H) .

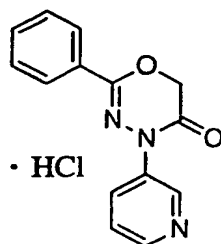
ESI-mass ; 298 (MH^+)

実施例 3 8 2-フェニル-4-(2-ピリジル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン・塩酸塩



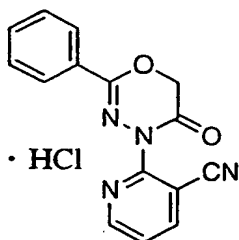
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 5.04 (s, 2H) , 7.40-7.52 (m, 4H) , 7.61 (d, 1H) , 7.82-7.84 (m, 2H) , 7.97 (td, 1H) , 8.56 (dd, 1H) .

実施例 3 9 2-フェニル-4-(3-ピリジル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン・塩酸塩



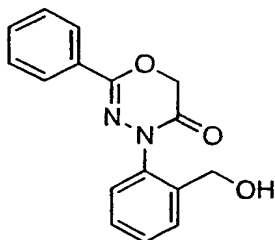
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 5.08 (s, 2H) , 7.48-7.58 (m, 3H) , 7.72-7.79 (m, 1H) , 7.91-7.94 (m, 2H) , 8.40-8.49 (m, 1H) , 8.60-8.61 (m, 1H) , 9.12 (s, 1H) .

実施例 40 2-フェニル-4-(3-シアノ-2-ピリジル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン・塩酸塩



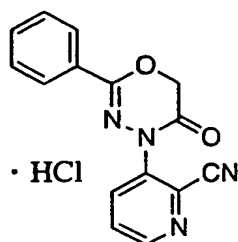
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 5.18 (s, 2H) , 7.46-7.50 (m, 2H) , 7.52-7.57 (m, 1H) , 7.73 (dd, 1H) , 7.82-7.85 (m, 2H) , 8.56 (dd, 1H) , 8.89 (dd, 1H) .

実施例 41 2-フェニル-4-(2-ヒドロキシメチルフェニル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン



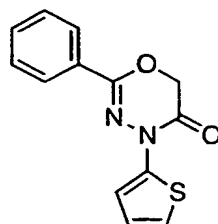
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 2.70 (brs, 1H) , 4.59 (s, 2H) , 4.93 (s, 2H) , 7.37-7.50 (m, 6H) , 7.56-7.60 (m, 1H) , 7.84-7.87 (m, 2H) .

実施例 42 2-フェニル-4-(2-シアノ-3-ピリジル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン・塩酸塩



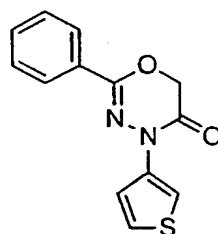
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 5.15 (s, 2H) , 7.47-7.57 (m, 3H) , 7.86-7.88 (m, 2H) , 7.92 (dd, 1H) , 8.28 (dd, 1H) , 8.75 (dd, 1H) .

実施例 4 3 2-フェニル-4-(2-チエニル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン



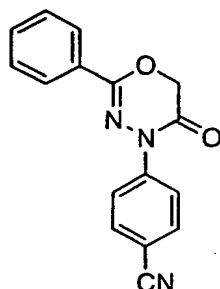
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 4.91 (s, 2H) , 6.98 (dd, 1H) , 7.02 (dd, 1H) , 7.43-7.52 (m, 4H) , 7.96-8.00 (m, 2H) .

実施例 4 4 2-フェニル-4-(3-チエニル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン



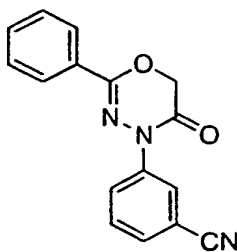
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 4.85 (s, 2H) , 7.31 (dd, 1H) , 7.41-7.51 (m, 3H) , 7.66 (dd, 1H) , 7.77 (dd, 1H) , 7.94-7.97 (m, 2H) .

実施例 4 5 2-フェニル-4-(4-シアノフェニル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン



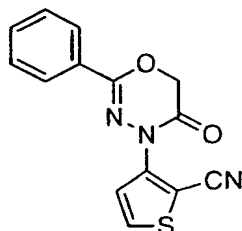
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 4.90 (s, 2H) , 7.44-7.55 (m, 3H) , 7.72-7.75 (m, 2H) , 7.94-7.97 (m, 2H) , 8.03-8.06 (m, 2H) .

実施例 4 6 2-フェニル-4-(3-シアノフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン



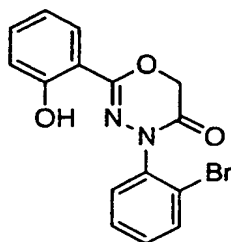
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 4.90 (s, 2H) , 7.44-7.57 (m, 5H) , 7.94-7.97 (m, 2H) , 8.13-8.16 (m, 1H) , 8.18-8.19 (m, 1H) .

実施例 4 7 2-フェニル-4-(2-シアノ-3-チエニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン



$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 4.89 (s, 2H) , 7.43-7.50 (m, 3H) , 7.54 (d, 1H) , 7.77 (d, 1H) , 8.06-8.09 (m, 2H) .

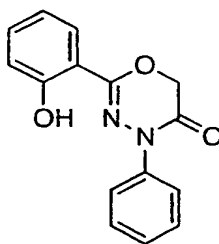
実施例 4 8 2-(2-ヒドロキシフェニル)-4-(2-ブロモフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オンの合成



実施例 17 で得た 2-(2-メトキシフェニル)-4-(2-ブロモフェニル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン (91.0g) を塩化メチレン (1000ml) に溶解し、氷冷下 1.0M 三臭化ホウ素/塩化メチレン溶液 (900ml) を 1 時間かけて滴下し、さらに 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え有機層を分配し、Cromatorex NH シリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン) で精製した。得られた粗結晶を塩化メチレン/ヘキサンから再結晶して標題化合物 (62.8g, 74%) を得た。

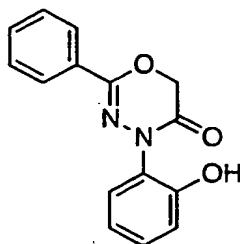
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 4.99 (d, 2H) , 6.90-6.98 (m, 2H) , 7.32-7.42 (m, 2H) , 7.43-7.50 (m, 2H) , 7.70-7.76 (m, 2H) , 10.23 (s, 1H) .

実施例 48 と同様にして、以下の実施例 49 ないし 53 の化合物を合成した。
実施例 49 2-(2-ヒドロキシフェニル)-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン



$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 4.94 (s, 2H) , 6.91-6.97 (m, 2H) , 7.00 (d, 1H) , 7.32-7.43 (m, 2H) , 7.47 (t, 2H) , 7.57-7.63 (m, 2H) , 7.73 (dd, 1H) , 10.59 (s, 1H) .

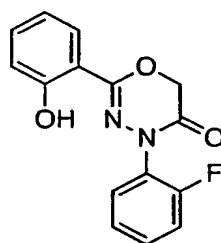
実施例 50 2-フェニル-4-(2-ヒドロキシフェニル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン



$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 4.98 (s, 2H) , 7.02-7.07 (m, 1H) , 7.11 (dd, 1H) , 7.26-7.32 (m, 1H) , 7.42-7.47 (m, 2H) , 7.49-7.54 (m, 1H) , 7.58 (dd, 1H) , 7.90-7.95 (m, 2H)

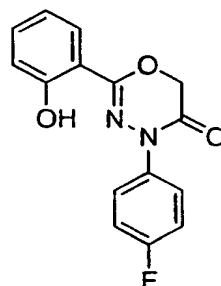
ESI-mass ; 269 (MH^+) .

実施例 5 1 2-(2-ヒドロキシフェニル)-4-(2-フルオロフェニル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン



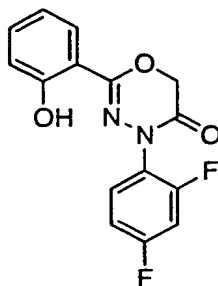
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 4.99 (s, 2H) , 6.92-6.99 (m, 2H) , 7.21-7.30 (m, 2H) , 7.36-7.45 (m, 2H) , 7.46-7.52 (m, 1H) , 7.72 (dd, 1H) , 10.30 (s, 1H) .

実施例 5 2 2-(2-ヒドロキシフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン



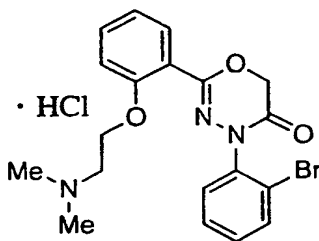
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 4.93 (s, 2H) , 6.95 (ddd, 1H) , 7.00 (dd, 1H) , 7.13-7.19 (m, 2H) , 7.37-7.43 (m, 1H) , 7.54-7.60 (m, 2H) , 7.72 (dd, 1H) , 10.47 (s, 1H) .

実施例 5 3 2-(2-ヒドロキシフェニル)-4-(2,4-ジフルオロフェニル)-4H-

1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 4.99 (s, 2H) , 6.92-7.04 (m, 4H) , 7.39 (ddd, 1H) , 7.44-7.50 (m, 1H) , 7.72 (dd, 1H) , 10.20 (s, 1H) .

実施例 5 4 2-[2-(2-ジメチルアミノ)エトキシフェニル]-4-(2-ブロモフェニル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン・塩酸塩



実施例 4 8 (60.0g) と N, N-ジメチルアミノエチルクロリド (37.2g) をジメチルホルムアミド (1000ml) に溶解し、60℃にて炭酸カリウム (35.8g) を加え一晩撹拌した。反応液を水で希釈し、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後減圧濃縮し、遊離体 (50.6g, 70%) を得た。この遊離体 (4.78g) を 4N 塩酸／酢酸エチル溶液にて塩酸塩とし、エタノール／ジエチルエーテルから再結晶して、標題化合物 (4.80g) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 2.32 (s, 6H) , 2.73 (t, 2H) , 4.13 (t, 2H) , 4.89 (s, 2H) , 6.93-7.00 (m, 2H) , 7.27-7.31 (m, 1H) , 7.38-7.44 (m, 2H) , 7.48 (dd, 1H) , 7.58 (dd, 1H) , 7.70 (dd, 1H) .

塩酸塩：

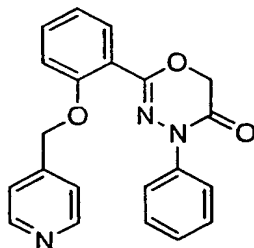
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 2.77 (s, 6H) , 3.45-3.52 (m, 2H) , 4.41 (t, 2H) , 5.04 (s, 2H) , 7.06-7.11 (m, 1H) , 7.18-7.22 (m, 1H) , 7.42 (ddd, 1H) , 7.51-7.59 (m, 4H) , 7.80 (dd, 1H) .

ESI-mass ; 418, 420 (MH^+)

融点 ; 169-170℃

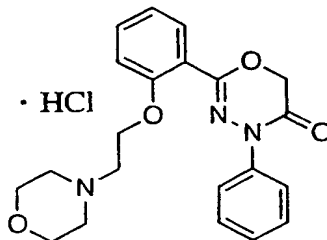
実施例 5 4 と同様にして、以下の実施例 5 5 ないし 7 7 の化合物を合成した。

実施例 5 5 2-[2-(4-ピリジル)メトキシフェニル]-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン



$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 4.97 (s, 2H) , 5.24 (s, 2H) , 7.07 (dd, 1H) , 7.21 (d, 1H) , 7.27-7.32 (m, 1H) , 7.37-7.43 (m, 4H) , 7.51 (ddd, 1H) , 7.57-7.61 (m, 2H) , 7.66 (dd, 1H) , 8.40-8.43 (m, 2H) .

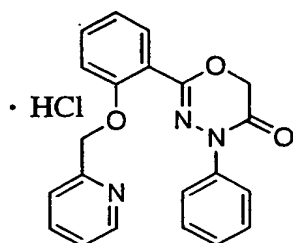
実施例 5 6 2-(2-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル)-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン・塩酸塩



遊離体 :

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 2.50-2.56 (m, 4H) , 2.82 (t, 2H) , 3.65-3.72 (m, 4H) , 4.18 (t, 2H) , 4.84 (s, 2H) , 6.95-7.04 (m, 2H) , 7.25-7.31 (m, 1H) , 7.39-7.46 (m, 3H) , 7.59 (dd, 1H) , 7.69-7.74 (m, 2H) .

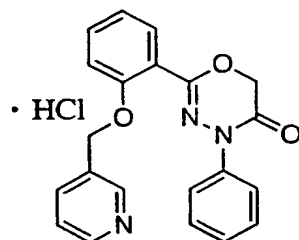
実施例 5 7 2-[2-(2-ピリジル)メトキシフェニル]-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン・塩酸塩



遊離体：

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 4. 93 (s, 2H) , 5. 24 (s, 2H) , 7. 06 (dd, 1H) , 7. 22-7. 33 (m, 3H) , 7. 36-7. 43 (m, 2H) , 7. 47-7. 54 (m, 2H) , 7. 57-7. 68 (m, 4H) , 8. 53-8. 57 (m, 1H) .

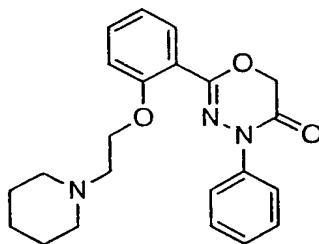
実施例 5 8 2-[2-(3-ピリジル)メトキシフェニル]-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン・塩酸塩



遊離体：

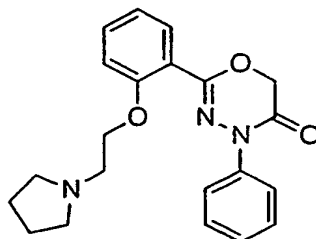
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 4. 76 (s, 2H) , 5. 16 (s, 2H) , 7. 04-7. 09 (m, 2H) , 7. 22 (dd, 1H) , 7. 24-7. 29 (m, 1H) , 7. 34-7. 40 (m, 2H) , 7. 44-7. 50 (m, 1H) , 7. 59-7. 64 (m, 2H) , 7. 66 (dd, 1H) , 7. 78 (ddd, 1H) , 8. 59 (dd, 1H) , 8. 69 (d, 2H) .

実施例 5 9 2-[2-[2-(1-ピペリジル)エトキシ]フェニル]-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン



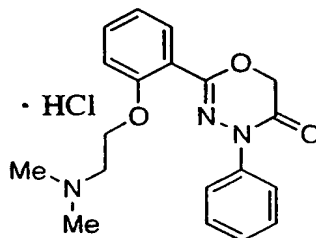
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.38-1.46 (m, 2H) , 1.54-1.61 (m, 4H) , 2.43-2.53 (m, 4H) , 2.80 (t, 2H) , 4.18 (t, 2H) , 4.84 (s, 2H) , 6.96-7.01 (m, 2H) , 7.24-7.30 (m, 1H) , 7.39-7.46 (m, 3H) , 7.56-7.60 (m, 1H) , 7.70-7.74 (m, 2H) .

実施例 6 0 2-[2-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル]-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン



$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.65-1.83 (m, 4H) , 2.57-2.68 (m, 4H) , 2.97 (t, 2H) , 4.20 (t, 2H) , 4.84 (s, 2H) , 6.93 (d, 1H) , 7.02 (d, 1H) , 7.27 (t, 1H) , 7.38-7.46 (m, 3H) , 7.57-7.62 (m, 1H) , 7.72 (d, 2H) .

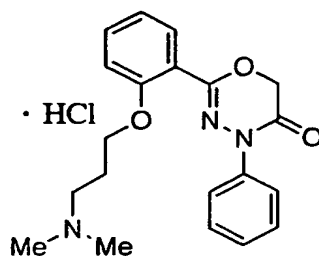
実施例 6 1 2-[2-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン・塩酸塩



遊離体 :

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 2.31 (s, 6H) , 2.76 (t, 2H) , 4.13 (t, 2H) , 4.83 (s, 2H) , 6.97-7.03 (m, 2H) , 7.25-7.30 (m, 1H) , 7.40-7.46 (m, 3H) , 7.59 (dd, 1H) , 7.70-7.74 (m, 2H) .

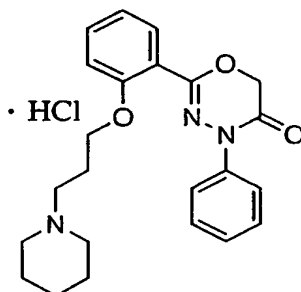
実施例 6 2 2-[2-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル]-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン・塩酸塩



遊離体：

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 2.00 (dd, 2H) , 2.44 (t, 2H) , 4.10 (t, 2H) ,
4.83 (s, 2H) , 6.97-7.01 (m, 2H) , 7.27 (t, 1H) , 7.40-7.45 (m, 3H) , 7.59 (dd, 1H) ,
7.70-7.75 (m, 2H) .

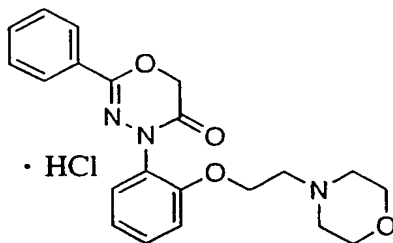
実施例 6 3 2-[2-[3-(1-ピペリジニル)プロポキシ]フェニル]-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン・塩酸塩



遊離体：

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.37-1.46 (m, 2H) , 1.53-1.60 (m, 4H) , 2.01 (dd, 2H) ,
2.30-2.40 (m, 4H) , 2.46 (t, 2H) , 4.08 (t, 2H) , 4.83 (s, 2H) , 6.95-7.00 (m, 2H) ,
7.27 (t, 1H) , 7.39-7.46 (m, 3H) , 7.58 (dd, 1H) , 7.72 (d, 2H) .

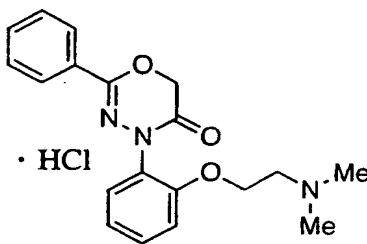
実施例 6 4 2-フェニル-4-[2-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル]-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン・塩酸塩



遊離体：

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 2.40-2.56 (m, 4H) , 2.74 (t, 2H) , 3.50-3.60 (m, 4H) , 4.18 (t, 2H) , 4.89 (s, 2H) , 6.99-7.04 (m, 1H) , 7.06 (ddd, 1H) , 7.34-7.42 (m, 4H) , 7.42-7.47 (m, 1H) , 7.84-7.89 (m, 2H) .

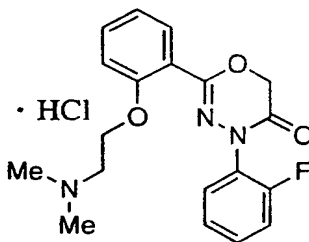
実施例 6 5 2-フェニル-4-[2-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン・塩酸塩



遊離体：

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 2.09 (s, 6H) , 2.52 (t, 2H) , 4.06 (t, 2H) , 4.96 (s, 2H) , 7.03 (ddd, 1H) , 7.16 (d, 1H) , 7.34 (dd, 1H) , 7.36-7.52 (m, 4H) , 7.73-7.78 (m, 2H) .

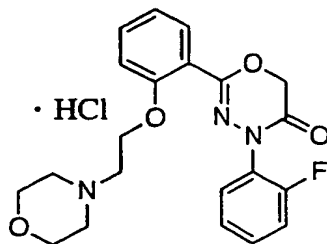
実施例 6 6 2-[2-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]-4-(2-フルオロフェニル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン・塩酸塩



遊離体：

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 2.32 (s, 6H) , 2.74 (t, 2H) , 4.13 (t, 2H) , 4.90 (s, 2H) , 6.95-7.00 (m, 2H) , 7.16-7.26 (m, 2H) , 7.33-7.44 (m, 2H) , 7.48-7.53 (m, 1H) , 7.55 (dd, 1H) .

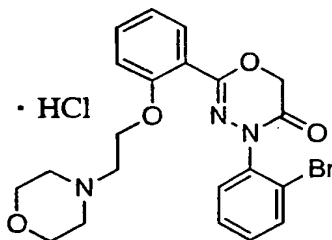
実施例 6 7 2-[2-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル]-4-(2-フルオロフェニル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン・塩酸塩



遊離体：

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 2.50-2.56 (m, 4H) , 2.80 (t, 2H) , 3.66-3.73 (m, 4H) , 4.17 (t, 2H) , 4.90 (s, 2H) , 6.93-6.97 (m, 1H) , 6.99 (ddd, 1H) , 7.17-7.26 (m, 2H) , 7.34-7.39 (m, 1H) , 7.42 (ddd, 1H) , 7.47-7.52 (m, 1H) , 7.55 (dd, 1H) .

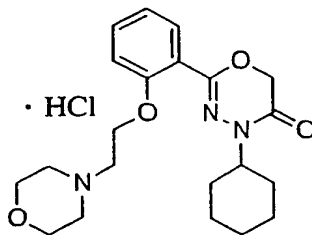
実施例 6 8 2-[2-[2-(4-モルホリニル) エトキシ] フェニル]-4-(2-ブロモフェニル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン・塩酸塩



遊離体：

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 2.48-2.57 (m, 4H) , 2.80 (t, 2H) , 3.65-3.73 (m, 4H) , 4.17 (t, 2H) , 4.90 (s, 2H) , 6.92-6.96 (m, 1H) , 6.98 (ddd, 1H) , 7.27-7.31 (m, 1H) , 7.38-7.44 (m, 2H) , 7.48 (dd, 1H) , 7.58 (dd, 1H) , 7.70 (dd, 1H) .

実施例 6 9 2-(2-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル)-4-シクロヘキシル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン・塩酸塩

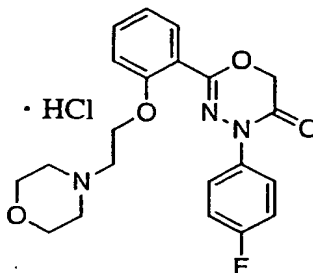


遊離体：

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ; δ (ppm) 1.03-1.15 (m, 1H) , 1.25-1.39 (m, 2H) , 1.55-

1. 70 (m, 5H), 1. 70-1. 80 (m, 2H), 2. 40-2. 46 (m, 4H), 2. 70 (t, 2H), 3. 50-3. 58 (m, 4H),
4. 12 (t, 2H), 4. 30-4. 39 (m, 1H), 4. 70 (s, 2H), 6. 96-7. 01 (m, 1H), 7. 10-7. 15 (m, 1H),
7. 41-7. 47 (m, 2H).

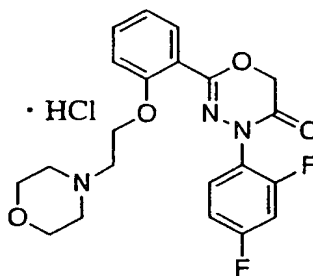
実施例 7 0 2-[2-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル]-4-(4-フルオロフェニル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン・塩酸塩



遊離体：

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 2. 37-2. 46 (m, 4H), 2. 69 (t, 2H), 3. 47-
3. 54 (m, 4H), 4. 14 (t, 2H), 4. 93 (s, 2H), 7. 00 (ddd, 1H), 7. 15 (d, 1H), 7. 23-
7. 30 (m, 2H), 7. 45-7. 50 (m, 1H), 7. 54 (dd, 1H), 7. 63-7. 69 (m, 2H).

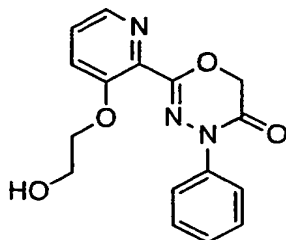
実施例 7 1 2-[2-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル]-4-(2,4-ジフルオロフェニル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン・塩酸塩



遊離体：

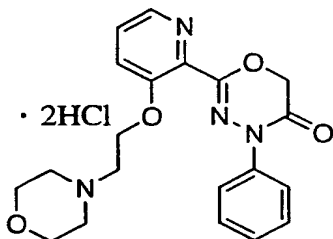
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 2. 37-2. 46 (m, 4H), 2. 67 (t, 2H), 3. 46-
3. 54 (m, 4H), 4. 12 (t, 2H), 4. 98 (s, 2H), 6. 98 (ddd, 1H), 7. 13 (d, 1H), 7. 18-
7. 24 (m, 1H), 7. 42-7. 50 (m, 3H), 7. 61 (ddd, 1H).

実施例 7 2 2-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-ピリジル]-4-フェニル-4H-1,3,4-

オキサジアジン-5(6H)-オン

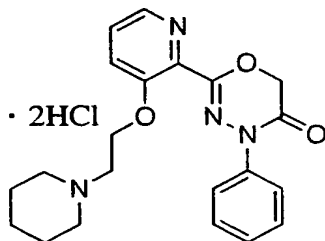
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 2.57 (t, 1H) , 3.83-3.87 (m, 2H) , 4.19-4.21 (m, 2H) , 4.98 (s, 2H) , 7.31-7.48 (m, 5H) , 7.62-7.65 (m, 2H) , 8.36-8.38 (m, 1H) .

実施例 7 3 2-[3-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]-2-ピリジル]-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン・二塩酸塩



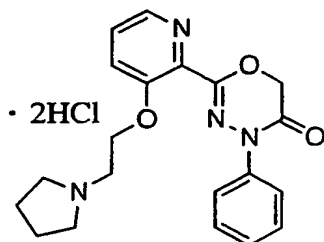
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 3.00-3.11 (m, 2H) , 3.35-3.43 (m, 2H) , 3.49-3.56 (m, 2H) , 3.60-3.68 (m, 4H) , 4.52-4.58 (m, 2H) , 5.04 (s, 2H) , 7.28-7.33 (m, 1H) , 7.43-7.47 (m, 2H) , 7.56-7.60 (m, 3H) , 7.70 (dd, 1H) , 8.27 (dd, 1H) .

実施例 7 4 2-[3-[2-(1-ピペリジル)エトキシ]-2-ピリジル]-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン・二塩酸塩

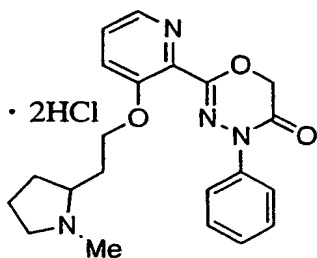


$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.10-1.23 (m, 2H) , 1.49-1.71 (m, 4H) , 2.76-2.87 (m, 2H) , 3.25-3.49 (m, 4H) , 4.51-4.55 (m, 2H) , 5.03 (s, 2H) , 7.28-7.32 (m, 1H) , 7.42-7.47 (m, 2H) , 7.55-7.60 (m, 3H) , 7.70 (dd, 1H) , 8.27 (dd, 1H) .

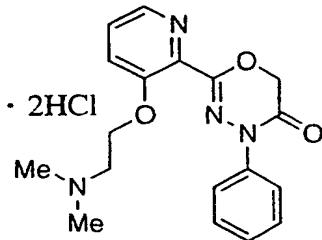
実施例 7 5 2-[3-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]-2-ピリジル]-4-フェニル-

4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン・二塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1. 60-1. 77 (m, 4H) , 2. 89-2. 98 (m, 2H) , 3. 40-3. 49 (m, 2H) , 3. 51-3. 59 (m, 2H) , 4. 46-4. 48 (m, 2H) , 5. 03 (s, 2H) , 7. 27-7. 32 (m, 1H) , 7. 42-7. 48 (m, 2H) , 7. 55-7. 60 (m, 3H) , 7. 71 (dd, 1H) , 8. 27 (dd, 1H) .

実施例 7 6 2-[3-[2-(1-メチル-2-ピロリジニル)エトキシ]-2-ピリジル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン・二塩酸塩

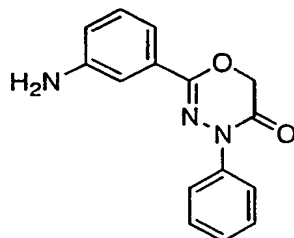
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1. 60-2. 35 (m, 6H) , 2. 51 (s, 1. 5H) , 2. 70 (s, 1. 5H) , 2. 81-3. 49 (m, 4H) , 4. 83-4. 94 (m, 1H) , 5. 00 (s, 1H) , 5. 03 (s, 1H) , 7. 25-7. 33 (m, 1H) , 7. 42-7. 49 (m, 2H) , 7. 50-7. 56 (m, 1H) , 7. 58-7. 63 (m, 2H) , 7. 70-7. 74 (m, 1H) , 8. 21-8. 23 (m, 1H) .

実施例 7 7 2-[3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2-ピリジル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン・二塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 2. 70 (s, 3H) , 2. 71 (s, 3H) , 3. 48-3. 50 (m, 2H) ,

3. 45-3. 49 (m, 2H) , 5. 02 (s, 2H) , 7. 27-7. 32 (m, 1H) , 7. 42-7. 47 (m, 2H) , 7. 55-7. 59 (m, 3H) , 7. 71 (dd, 1H) , 8. 27 (dd, 1H) .

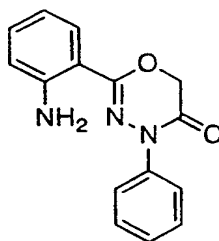
実施例 7 8 2-(3-アミノフェニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オンの合成



水素雰囲気下、実施例19 (417mg) をエタノール／酢酸エチル (2:1, 24ml) の混合溶媒に懸濁し、10%パラジウム／炭素触媒 (80mg) を加え、室温にて40分間攪拌した。触媒を濾去後、減圧濃縮し、得られた粗結晶を酢酸エチル／ヘキサンから再結晶して、標題化合物 (350mg, 93%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 4. 93 (s, 2H) , 5. 28-5. 32 (m, 2H) , 6. 65-6. 69 (m, 1H) , 6. 97-7. 01 (m, 1H) , 7. 06-7. 11 (m, 2H) , 7. 27-7. 32 (m, 1H) , 7. 42-7. 48 (m, 2H) , 7. 62-7. 66 (m, 2H) .

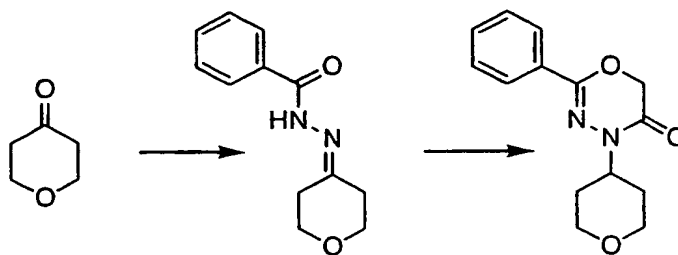
実施例 7 9 2-(2-アミノフェニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン



実施例 7 8 と同様にして標記化合物を合成した。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 4. 96 (s, 2H) , 6. 52-6. 61 (m, 3H) , 6. 74-6. 78 (m, 1H) , 7. 14-7. 20 (m, 1H) , 7. 29-7. 35 (m, 1H) , 7. 44-7. 51 (m, 2H) , 7. 56-7. 62 (m, 3H) .

実施例 8 0 2-フェニル-4-(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イル)-4H-1, 3, 4-オキ

サジアジン-5 (6H) -オン80-1) 4-(ベンゾイルヒドラゾノ)-テトラヒドロ-4H-ピラン

テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン (2.96g) とベンゾイルヒドラジン (4.03g) をエタノール (60ml) に溶解し、一晚攪拌した。反応液を減圧濃縮し得られた粗結晶を酢酸エチルで洗浄しイミン体 (6.20g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 2.37-2.45 (m, 2H), 2.46-2.54 (m, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.72-3.80 (m, 2H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.76-7.85 (m, 2H), 10.57 (s, 1H).

ESI-mass ; 219 (MH^+)

80-2) 2-フェニル-4-(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5 (6H) -オン

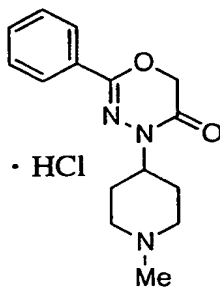
80-1) で得た 4-(ベンゾイルヒドラゾノ)-テトラヒドロ-4H-ピラン (2.50g) をメタノール (50ml) に溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (1.30g) を加え室温にて5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈し水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後減圧濃縮し、得られた粗結晶を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶してヒドラジド体とし、さらに実施例1-2と同様にして標題化合物 (1.71g, 57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.57 (dd, 2H), 1.98 (ddd, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.93 (dd, 2H), 4.64 (tt, 1H), 4.82 (s, 2H), 7.43-7.52 (m, 3H), 7.79-7.84 (m, 2H).

ESI-mass ; 261 (MH^+)

実施例 80 と同様にして、以下の実施例 81 ないし 83 の化合物を合成した。

実施例 8 1 2-フェニル-4-(1-メチル-4-ピペリジル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン・塩酸塩

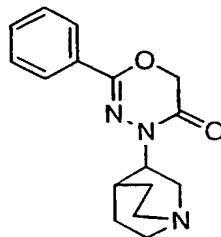


遊離体：

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.53-1.60 (m, 2H) 、 1.91-2.02 (m, 4H) 、
2.16 (s, 3H) 、 2.78-2.86 (m, 2H) 、 4.29-4.38 (m, 1H) 、 4.80 (s, 2H) 、 7.43-7.50 (m, 3H) 、
7.78-7.82 (m, 2H) .

ESI-mass ; 274 (MH^+)

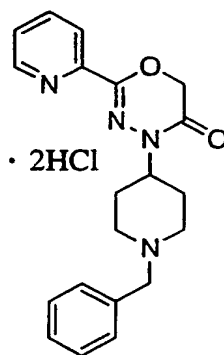
実施例 8 2 2-フェニル-4-(3-キヌクリジニル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン



$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.27-1.37 (m, 1H) 、 1.53-1.64 (m, 2H) 、 1.82-
1.87 (m, 1H) 、 1.89-1.99 (m, 1H) 、 2.65-2.80 (m, 3H) 、 2.93-3.02 (m, 1H) 、 3.02-
3.10 (m, 1H) 、 3.19-3.26 (m, 1H) 、 4.57-4.64 (m, 1H) 、 4.79, 4.85 (ABq, 2H) 、 7.45-
7.52 (m, 3H) 、 7.77-7.82 (m, 2H) .

ESI-mass ; 286 (MH^+)

実施例 8 3 2-ピリジル-4-(1-ベンジル-4-ピペリジル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン・二塩酸塩

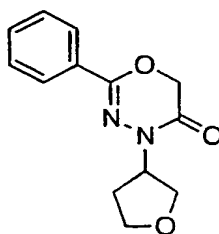


遊離体：

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.56-1.62 (m, 2H) , 1.90-2.07 (m, 4H) , 2.85-2.93 (m, 2H) , 3.47 (s, 2H) , 4.36-4.45 (m, 1H) , 4.81 (s, 2H) , 7.20-7.27 (m, 1H) , 7.28-7.34 (m, 4H) , 7.49 (ddd, 1H) , 7.87-7.95 (m, 2H) , 8.63 (ddd, 1H) .

ESI-mass ; 351 (MH^+)

実施例 8 4 2-フェニル-4-(-3-テトラヒドロフラン-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン

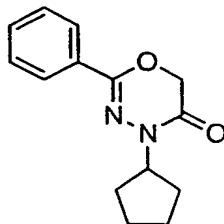


Receuil des Travaux chimiques des Pays Bas, 1929, 48, 417に従って合成した2-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン (0.30g) と、3-ヒドロキシテトラヒドロフラン (0.30g)、およびトリフェニルホスフィン (0.89g) をテトラヒドロフラン (10ml) に溶解し、氷冷下、40%ジエチルアゾジカルボキシラート／トルエン溶液 (0.59g) のテトラヒドロフラン (3ml) 希釈溶液を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、Cromatorex NHシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル系) で精製して、標題化合物 (0.15g, 36%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 2.09-2.16 (m, 2H) , 3.70 (dd, 1H) , 3.81 (dd, 1H) , 3.88-3.98 (m, 2H) , 5.19-5.26 (m, 1H) , 7.44-7.52 (m, 3H) , 7.77-7.81 (m, 2H) .

実施例 8 4 と同様にして、以下の実施例 8 5 ないし 8 9 の化合物を合成した。

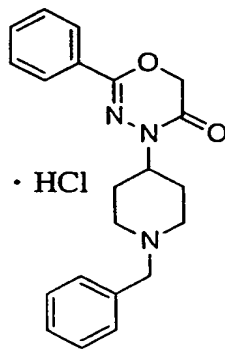
実施例 8 5 2-フェニル-4-シクロペンチル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン



$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1. 58-1. 70 (m, 2H) , 1. 82-1. 95 (m, 6H) , 4. 70 (s, 2H) , 5. 08-5. 16 (m, 1H) , 7. 38-7. 47 (m, 3H) , 7. 84-7. 88 (m, 2H) .

ESI-mass ; 245 (MH^+)

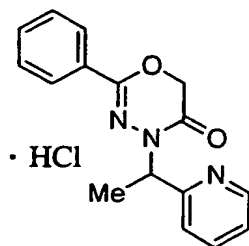
実施例 8 6 2-フェニル-4-(1-ベンジル-4ピペリジル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン・塩酸塩



遊離体 :

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1. 55-1. 62 (m, 2H) , 1. 90-2. 07 (m, 4H) , 2. 86-2. 92 (m, 2H) , 3. 47 (s, 2H) , 4. 34-4. 43 (m, 1H) , 4. 80 (s, 2H) , 7. 21-7. 27 (m, 1H) , 7. 29-7. 35 (m, 4H) , 7. 44-7. 52 (m, 3H) , 7. 78-7. 82 (m, 2H) .

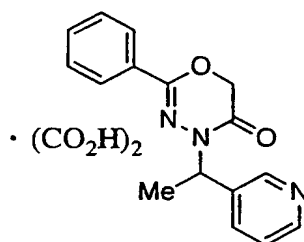
実施例 8 7 2-フェニル-4-[1-(2-ピリジル)エチル]-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン・塩酸塩



遊離体：

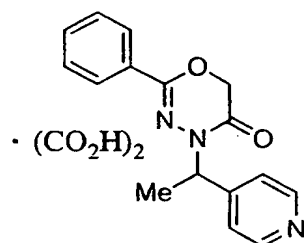
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1. 80 (d, 3H) , 4. 77 (s, 2H) , 6. 04 (q, 1H) , 7. 16 (t, 1H) , 7. 33-7. 43 (m, 4H) , 7. 64 (t, 1H) , 7. 79-7. 82 (m, 2H) , 8. 59 (d, 1H) .

実施例 8 8 2-フェニル-4-[1-(3-ピリジル)エチル]-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン・シュウ酸塩



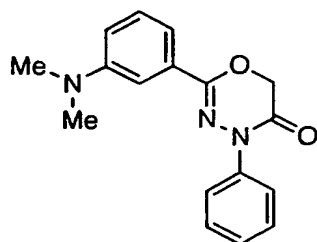
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ; δ (ppm) 1. 64 (d, 3H) , 4. 87 (s, 2H) , 5. 88 (q, 1H) , 7. 37-7. 49 (m, 4H) , 7. 76-7. 79 (m, 2H) , 7. 87 (d, 1H) , 8. 48 (d, 1H) , 8. 64 (s, 1H) .

実施例 8 9 2-フェニル-4-[1-(4-ピリジル)エチル]-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン・シュウ酸塩



$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ; δ (ppm) 1. 63 (d, 3H) , 4. 90 (s, 2H) , 5. 82 (q, 1H) , 7. 42-7. 51 (m, 5H) , 7. 76 (d, 2H) , 8. 54 (d, 2H) .

実施例 9 0 2-(3-ジメチルアミノフェニル)-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン

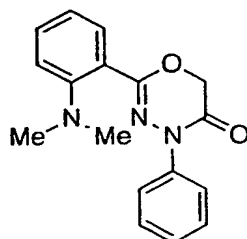


実施例 78 で得た 2-(3-アミノフェニル)-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン (200mg) をアセトニトリル (5ml) に溶解し、37%ホルムアルデヒド水溶液 (1ml) とシアノ水素化ホウ素ナトリウム (250mg) を加え、さらに5分間かけて酢酸 (0.15ml) を滴下し、室温にてさらに6時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、標題化合物 (215mg, 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 2.91 (s, 6H), 4.97 (s, 2H), 6.84-6.89 (m, 1H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.14-7.19 (m, 1H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.63-7.68 (m, 2H).

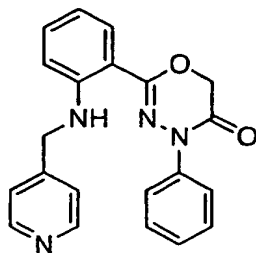
実施例 90 と同様にして、以下の実施例 91 ないし 93 の化合物を合成した。

実施例 91 2-(2-ジメチルアミノフェニル)-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン

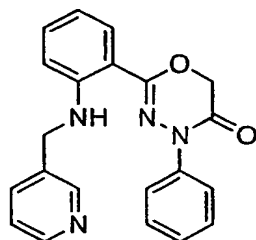


$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 2.80 (s, 6H), 4.97 (s, 2H), 6.85-6.90 (m, 1H), 6.96-7.01 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.62-7.67 (m, 2H).

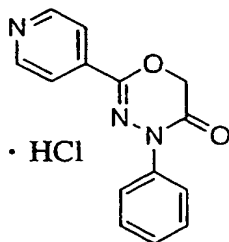
実施例 92 2-[2-(4-ピリジル)メチルアミノフェニル]-4-フェニル-4H-

1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 4.46 (d, 2H) , 5.00 (s, 2H) , 6.67-6.75 (m, 2H) , 7.23-7.38 (m, 6H) , 7.48 (d, 2H) , 7.72 (dd, 1H) , 7.86-7.93 (m, 1H) , 8.40-8.46 (m, 2H) .

実施例 9 3 2-[2-(3-ピリジル) メチルアミノフェニル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 4.40 (d, 2H) , 4.86 (s, 2H) , 6.68-6.78 (m, 2H) , 7.13-7.36 (m, 5H) , 7.40-7.47 (m, 2H) , 7.55-7.61 (m, 1H) , 7.80-7.86 (m, 1H) , 7.95-8.03 (m, 1H) , 8.52-8.56 (m, 1H) , 8.60 (d, 1H) .

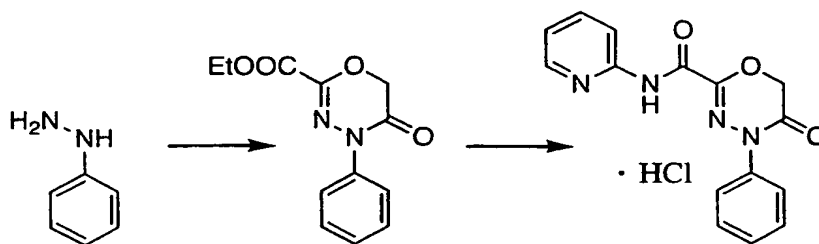
実施例 9 4 2-(4-ピリジル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン・塩酸塩

実施例 1 2 で得た 2-(2-クロロ-4-ピリジル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン・塩酸塩 (780mg, 2.4mmol) を、常法に従い、酢酸ナトリウムお

よび10%パラジウム／炭素触媒存在下、メタノール中で水素添加して、標題化合物 (230mg, 収率33%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 5.09 (s, 2H) , 7.31-7.36 (m, 1H) , 7.45-7.50 (m, 2H) , 7.64-7.67 (m, 2H) , 8.04 (d, 2H) , 8.84 (d, 2H) .

実施例 9 5 N-(2-ピリジル)-[4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン-2-イル]カルボキサミド・塩酸塩



95-1) 2-エトキシカルボニル-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン

フェニルヒドラジン 39.5g (0.365mole)、トリエチルアミン 50mlのテトラヒドロフラン1000ml溶液に、氷冷下、クロロオキソ酢酸エチル (塩化シュウ酸エチル、(4755-77-5)) 50g (0.366mole)を30分で滴下した。滴下終了後1時間攪拌した後、反応混合物を水にあけ酢酸エチルで抽出し、有機層を10%クエン酸水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得た残渣をエーテル／ヘキサン (1:1) から結晶化し、これを濾取して減圧下乾燥した。ここで得た固体36gを2-ブタノン 600mlに溶解し、でクロルアセチルクロライド 20.3g (0.179mole)を加え、室温で2時間反応させた。その後さらに8時間加熱還流した。反応液を冷却後、水にあけ、酢酸エチル抽出した。有機層を水洗して無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去して油状物を得た。これをエタノール中で晶出させて、標題化合物 30g (0.12mole, 33%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.38 (3H, t) , 4.39 (2H, q) , 4.86 (2H, s) , 7.30 (1H, t) , 7.42 (2H, t) , 7.56 (2H, d) .

95-2) N-(2-ピリジル)-[4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン-2-イル]カルボキサミド

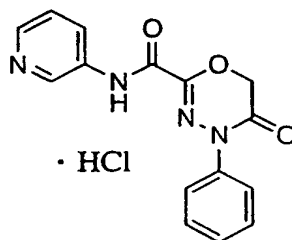
95-1) で得た2-エトキシカルボニル-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン 970mg (3.9mmole) と2-アミノピリジン 900mg (9.6mmole) を、メタノール 10ml 中、12時間加熱還流した。メタノールを留去して得た油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物の遊離体 500mg (1.7mmole, 43%) を得た。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 4.96 (2H, s), 7.12 (1H, dd), 7.37 (1H, t), 7.46 (2H, t), 7.58 (2H, d), 7.80 (1H, t), 8.26 (1H, d), 8.32 (1H, d), 9.21 (1H, br).

実施例 9 5 と同様の方法に従い以下の実施例 9 6 および 9 7 の化合物を合成した。

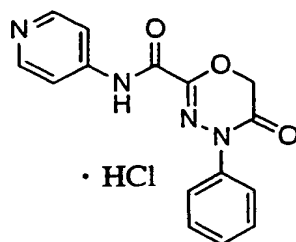
実施例 9 6 N-(3-ピリジル)-[4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン-2-イル]カルボキサミド・塩酸塩



遊離体：

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 4.97 (2H, s), 7.30-7.43 (2H, m), 7.50 (2H, t), 7.56 (2H, d), 8.22 (1H, d), 8.42 (1H, d), 8.68 (2H, br).

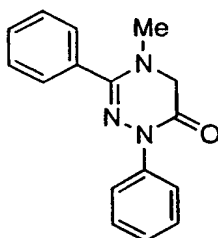
実施例 9 7 N-(4-ピリジル)-[4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン-2-イル]カルボキサミド・塩酸塩



遊離体：

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 4. 98 (2H, s) , 7. 40-7. 60 (7H, m) , 8. 57 (2H, m) , 8. 70 (1H, br) .

実施例 9 8 1, 3-ジフェニル-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-6 (1H)-オンの合成

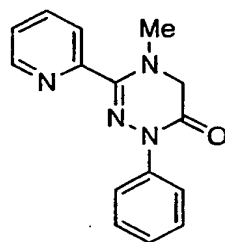


N-メチルグリシン・エチルエステル 10g (0. 086mole) とトリエチルアミン 10ml をテトラヒドロフラン 100ml に溶解し、氷冷下、ここに塩化ベンゾイル 12g (0. 086mole) を滴下した。室温に戻して 1 晩攪拌した後、反応液を水にあげ酢酸エチルで抽出し、有機層を 5% 塩酸水、重曹水、食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得た油状物を、テトラヒドロフラン 300ml に溶解し、Lawesson's reagent (CAS Registry No. 19172-47-5) 41g を加えて室温で 4 時間処理した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製し、チオアミド化合物を 8. 0g (0. 034mole) 得た。これとフェニルヒドラジン 3. 6g (0. 034mole) をエタノール 50ml に溶解し、5 時間加熱還流した。溶媒を留去してテトラヒドロフラン 50ml に溶解し、60% 油性水素化ナトリウム 1. 36g を加えて、室温で 2 時間処理した。反応液を氷水にあげ、酢酸エチル抽出し、水洗・

乾燥した。濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、標題化合物 2.4g (0.0084mole, 25%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 3.28 (3H, s), 4.93 (2H, s), 6.67-6.80 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.40-7.50 (4H, m), 7.55 (2H, d).

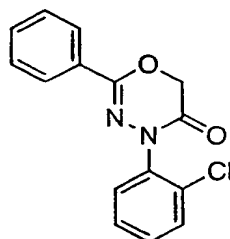
実施例 9 9 1-フェニル-3-(2-ピリジル)-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オン



実施例 9 8 と同様の方法に従い標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 3.02 (3H, s), 4.16 (2H, s), 7.24 (1H, m), 7.40 (3H, m), 7.63 (2H, d), 7.74 (1H, d), 7.83 (1H, t), 8.65 (1H, d).

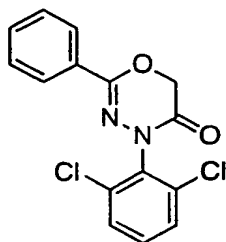
実施例 1 0 0 2-フェニル-4-(2-クロロフェニル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン



実施例 3 6 と同様にして標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 4.95 (s, 2H), 7.35-7.43 (m, 4H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.86-7.91 (m, 2H).

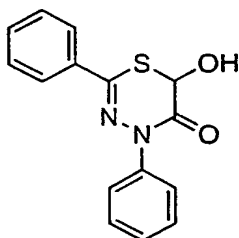
実施例 1 0 1 2-フェニル-4-(2,6-ジクロロフェニル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン



実施例 17 と同様にして標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 4.96 (s, 2H), 7.34 (dd, 1H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.44-7.48 (m, 3H), 7.87-7.90 (m, 2H).

実施例 102 2,4-ジフェニル-6-ヒドロキシ-4H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

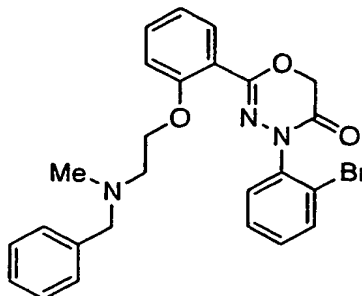


実施例 4 で得られた 2,4-ジフェニル-4H-1,3,4-チアジアジン-5 (6H)-オン (150mg) をトリフルオロ酢酸 (3ml) に溶解し、氷冷下 30% 過酸化水素水 (0.06ml) を滴下し、室温にて 5 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後減圧濃縮し、反応液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (10mg, 7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 5.48 (s, 1H), 7.34-7.39 (m, 1H), 7.42-7.53 (m, 5H), 7.56-7.62 (m, 2H), 7.90-7.95 (m, 2H).

ESI-mass ; 285 (MH^+)

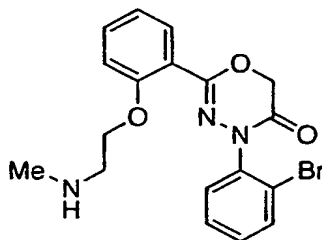
実施例 103 2-[2-[2-(N-ベンジル-N-メチル)アミノ]エトキシフェニル]-4-(2-ブロモフェニル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5 (6H)-オン



実施例 54 と同様にして標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 2.31 (s, 3H), 2.86 (t, 2H), 3.59 (s, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.81 (s, 2H), 6.91-6.99 (m, 2H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.30-7.34 (m, 4H), 7.37-7.46 (m, 3H), 7.57 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H).

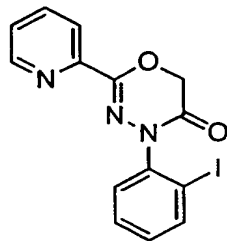
実施例 104 2-[2-(2-(N-ベンジル-N-メチル)エトキシフェニル)-4-(2-ブロモフェニル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン



実施例 103 で得られた 2-[2-[2-(N-ベンジル-N-メチル)アミノ]エトキシフェニル]-4-(2-ブロモフェニル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン (158mg) をメタノール (5ml) に溶解し、水酸化パラジウム-炭素 (20mg) を加え、水素雰囲気下室温にて 3 時間攪拌した。水酸化パラジウム-炭素を濾別した後減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、標題化合物 (trace) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 2.18 (s, 3H), 3.05-3.12 (m, 2H), 4.28-4.35 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 6.90-7.10 (m, 2H), 7.30-7.59 (m, 4H), 7.67-7.76 (m, 2H).
ESI-mass ; 404, 406 (MH^+)

実施例 105 2-(2-ピリジル)-4-(2-ヨードフェニル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン

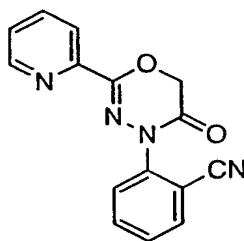


実施例 1 と同様にして標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 5.02 (s, 2H), 7.15 (ddd, 1H), 7.39 (ddd, 1H), 7.43-7.51 (m, 2H), 7.76 (ddd, 1H), 7.94-8.03 (m, 2H), 8.70-8.75 (m, 1H).

ESI-mass ; 280 (MH^+)

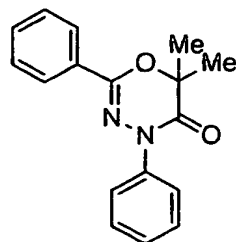
実施例 106 2-(2-ピリジル)-4-(2-シアノフェニル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン



実施例 105 で得られた 2-(2-ピリジル)-4-(2-ヨードフェニル)-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン (100mg) を N-メチルピロリドン (2ml) に溶解し、シアニ化亜鉛 (80mg)、ヨウ化銅 (5mg) および テトラキス(トリフェニルフォスフィン) パラジウム (10mg) を加え、1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後減圧濃縮し、反応液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、標題化合物 (40mg, 54%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 5.06 (s, 2H), 7.36 (ddd, 1H), 7.44 (ddd, 1H), 7.60-7.69 (m, 2H), 7.70-7.78 (m, 2H), 7.99-8.04 (m, 1H), 8.63-8.69 (m, 1H).

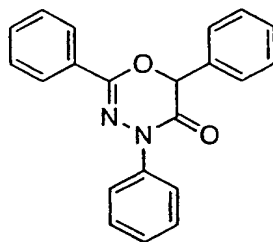
実施例 107 2,4-ジフェニル-6,6-ジメチル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5-オン



安息香酸 N'-フェニル-ヒドラジド (1g) とトリフェニルホスフィン (1.48g) をジクロロメタン (10ml) に溶解し、1-ブロモコハク酸イミド (1.02g) を氷冷下に加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物にヘキサンを加え、不溶物を濾去し濾液を減圧濃縮した。得られた粗生成物 (586mg) を2-ヒドロキシイソ酪酸エチルエステル (282mg) と水素化ナトリウム (104mg) のジメチルホルムアミド (6ml) 混合物に氷冷下に加え、2時間室温にて攪拌後、カリウムtert-ブトキシド (50mg) を加え、100℃で加熱攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水洗、乾燥、濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製し、黄色固体の標題化合物 (31mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.70 (s, 6H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 5H), 7.69-7.72 (m, 2H), 7.93-7.96 (m, 2H).

実施例 108 2,4,6-トリフェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5-オン



108-(1) 2,6-ジフェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5-オン

マンデル酸ヒドラジド (1.66g) とオルト安息香酸トリメチル (1.82g) をp-トルエンスルホン酸一水和物 (0.2g) 存在下、ジメチルホルムアミド (30ml) 中、120℃で12時間加熱攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル (150ml) と水 (50ml) に分配した。酢酸エチル層を水 (50ml x 2) と飽和食塩水 (50ml) で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシ

リカゲルカラムクロマト（酢酸エチル／ヘキサン、1 : 1）で精製して標題化合物を白色粉末として得た（1.28g, 51%）。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 6.08 (brs, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.41 (t, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.56-7.64 (m, 3H), 7.96 (d, 2H).

108-(2) 2,4,6-トリフェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5-オン

2,6-ジフェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5-オン（0.1g）、フェニルボロン酸（0.13g）、酢酸銅（0.18g）とトリエチルアミン（0.12g）の混合物を塩化メチレン（15ml）中、室温で終夜激しく攪拌した。反応液を直接、シリカゲルカラムクロマト（酢酸エチル／ヘキサン、1 : 2）で精製して標題化合物を白色粉末として得た（0.048g, 37%）。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 6.61 (s, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.08 (dd, 2H), 7.28 (dd, 2H), 7.37-7.54 (m, 6H), 7.65 (dd, 2H), 8.03 (dd, 2H).

薬理実験例1 AMPA誘発神経細胞内カルシウム流入抑制作用

胎生18日のラットの脳から大脳皮質を切り出し、トリプシン、DNaseで処理し、細胞を分散した。10%の血清を含むDMEMにて細胞を浮遊し、培養ボトルに播種しアストロサイトを増殖させた。そのアストロサイトをさらにトリプシンで再分散し96穴のプレート上に播種した。1週間の培養後にアストロサイトが底面を覆い尽くしたのを確認し、その上に、前述の方法で分散した大脳皮質神経細胞を播種した。24時間後培地を交換し、さらに1週間培養した後、 $1\ \mu\text{M}$ のMK-801を含む培地に交換した。

細胞内へのカルシウムの流入をカルシウム感受性の蛍光色素であるFura2-AMを使用して測定した。Fura2-AMを含む培地で1時間処理し、細胞内に取り込ませた後に、 $1\ \mu\text{M}$ のMK-801を含むTyrode溶液に交換し、被験化合物添加後、 $2\ \mu\text{M}$ のAMPAで刺激を行った。細胞に流入したカルシウム量の変化は340/380nmの波長の蛍光強度の変化として測定した。被験化合物の効果は化合物を含まない

Tyrode溶液に添加したAMPAで生じる反応を対照として評価した。

結果

実施例	IC ₅₀ (μM)
1	11.8
3	33.2
4	12.0
6	48.0
8	21.1
10	44.2
11	69.0
12	42.8
14	1.56
15	27.5
16	24.9
17	5.83
20	28.2
22	67.3
26	10.8
27	33.1
28	25.2
29	43.5
30	1.73
31	8.3
32	36.6

33	4. 28
34	9. 21
35	42. 7
36	2. 28
37	3. 94
39	51. 4
40	34. 8
41	53. 3
42	3. 13
43	25. 3
44	22. 7
46	13. 1
48	1. 29
49	2. 70
50	27. 9
51	1. 06
52	1. 52
53	1. 92
54	4. 14
55	10. 5
56	17. 6
58	14. 3
59	8. 29
60	7. 26
61	4. 61
62	25. 1

63	24. 7
66	3. 54
67	6. 62
68	11. 1
69	68. 7
70	27. 2
71	21. 0
78	31. 8
80	62. 0
86	16. 9
87	25. 4
88	52. 3
89	54. 0
90	31. 4
91	19. 1
94	98. 7
95	48. 2
100	0. 8
101	3. 4
102	8. 2
103	4. 2
104	2. 7
105	1. 9
106	7. 3
107	6. 4
108	13. 2

GYKI 52466* 9.02

*; Le Peillet, et al., Brain Res., 571, 115, 1992.

薬理実験例 2 AMPA誘発神経細胞膜電流抑制作用

AMPA受容体チャネルへの作用をパッチクランプ法を用いて検討した。

胎生18日のラットの脳から大脳皮質を切り出し、トリプシン、DNaseで処理し、細胞を分散させた。10%の血清を含むDMEMにて細胞を浮遊し、培養ボトルに播種しアストロサイトを増殖させた。そのアストロサイトをさらにトリプシンで再分散し12穴のプレート上に播種した。

1週間の培養後にアストロサイトが底面を覆い尽くしたのを確認し、その上にpoly-l-Lysineで処理したガラス製カバーガラスをおき、さらにその上に、前述の方法で分散した大脳皮質神経細胞を播種した。24時間後培地を交換し、さらに1週間培養した後、1 μ MのMK-801を含む培地に交換した。

9日以上培養した大脳皮質神経細胞を、パッチクランプ法により -70 mVに膜電位固定し、被験化合物添加後、刺激として10 μ MのAMPAを細胞に適用した。化合物非存在下で膜を横切って流れる内向き電流を対照とし、実施例1の化合物について作用を検討した。

その結果、実施例1の化合物の IC_{50} 値は12.3 μ Mであった。

薬理実験例 3 AMPA誘発痙攣抑制作用

生後4週齢の雄性ddyマウスに被験化合物あるいはその溶媒を静脈内注射し、5分後にAMPA 1.5nmolを脳室内に投与し痙攣を誘発した。薬物の作用は痙攣の有無で判断し、80%以上抑制する用量を有効用量とした。

その結果、実施例1の化合物は30mg/kg、実施例14の化合物は10mg/kg、実施例36の化合物は10mg/kg、実施例54の化合物は30mg/kg、実施例68の化合物は30mg/kgで効果を示した。

薬理実験例 4 中大脳動脈閉塞モデルにおける梗塞縮小作用

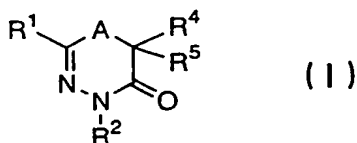
生後8週齢の雄性SDラットの頸部を正中切開し右頸動脈を剥離した。外頸動脈から4-0規格の手術用ナイロン縫合糸を挿入し、頭蓋内の中大脳動脈の血流をナイロン糸で止めることにより中大脳動脈閉塞モデルを作成した。中大脳動脈閉塞後、30分経過後に被験化合物あるいはその溶媒を単回静注し、その後一定の注入速度で持続静注した。投与開始から投与終了までは体温を37.5～38.0度になるようにコントロールした。投与開始6時間後にラットから脳を摘出し、直ちに2mm厚の脳切片を作成し、それを2%のTTC溶液で染色した。染色された切片の画像をNIHイメージに取り込み、梗塞巣を示す未染色部分の面積を測定、その後、梗塞巣の体積を計算した。

その結果、実施例1の化合物は6.6mg/kg単回静注および10mg/kg/hの持続静注、20mg/kg単回静注および30mg/kg/hの持続静注で、溶媒投与群に対して大脳皮質の梗塞巣を、それぞれ54%、74%縮小した。

本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、非NMDA興奮性アミノ酸受容体拮抗作用、特にAMPA受容体拮抗作用を有する化合物として、神経変性疾患の治療・改善・予防剤、より具体的には、1) 運動障害、知覚障害、異常行動等の脳虚血後障害・脳脊髄損傷後の急性神経変性による障害、2) アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン舞踏病等の慢性神経変性疾患、3) てんかん、4) 慢性疼痛、偏頭痛、癌性疼痛、糖尿病性神経障害等に由来する疼痛、5) 痙攣性麻痺、または6) 多発性硬化症、脳脊髄炎、ギラン・バレー症候群、マルキャファーヴァ・ビギヤミ病、デビック病、バロ病、レフサム病、タンギエール病、デジェリナーソタス病、HIVあるいはHTLV性脊髄炎、白質脳炎等の脱髄性疾患の治療・改善・予防剤として有用である。

請求の範囲

1. 下記式 (I) で表わされるヘテロジアジノン誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

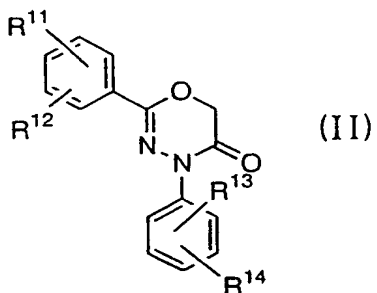


式中、Aは酸素原子、硫黄原子または式 $>NR^3$ で表される基（式中、 R^3 は、水素原子または低級アルキル基を意味する。）を示す；

R^1 および R^2 は同一または相異なって置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されていてもよいアリールアルケニル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルケニル基、置換されていてもよいピペリジル基、置換されていてもよいピペラジニル基、モルホリニル基、置換されていてもよい低級シクロアルキル基、テトラヒドロフランニル基、テトラヒドロピラニル基、アダマンチル基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアミド基を示す；

R^4 および R^5 は同一または相異なって水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、ニトロ基、低級アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示す；

ただし、下記式 (II) で表される化合物を除く；



式中、 R^{11} および R^{12} は同一または相異なって、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、C1-C2フルオロアルキル基、C1-C2クロロアルキル基、C1-C2ブロモアルキル基、C1-C6アルキル基、C3-C6シクロアルキル基、C7-C9アラルキル基、フェニル基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6アルキルチオ基、C1-C6アルキルスルフィニル基、C7-C9アラルコキシ基、フェノキシ基、フェニルチオ基、フェニルスルホニル基、アルカリ金属カルボキシレートC2-C5アルコキシカルボニル基または式- $N(R^{15})R^{16}$ （式中、 R^{15} および R^{16} は同一または相異なって水素原子またはC1-C2アルキル基を示す。）で表わされる基を示す；

R^{13} および R^{14} は同一または相異なって C_{1-4} アルキルスルホニル基、ニトロ基、式 $-OCH_nX_{3-n}$ （式中、Xはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を示す；nは1ないし3のいずれかの整数を示す。）で表される基または前記 R^{11} および R^{12} の定義に同意義の基を示す。

2. R^4 および R^5 が同一または相異なって水素原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基またはアリール基である請求項1記載のヘテロジアジノン誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

3. R^4 が水素原子であり、 R^5 が水酸基、 C_{1-6} アルキル基またはアリール基である請求項1記載のヘテロジアジノン誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

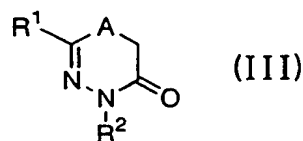
4. R^4 が水素原子であり、 R^5 が水酸基、メチル基、エチル基、*n*-ピロピル基、*i*-ピロピル基またはフェニル基である請求項1記載のヘテロジアジノン誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

5. R^4 および R^5 が同一または相異なってメチル基、エチル基、*n*-ピロピル基または*i*-ピロピル基である請求項1記載のヘテロジアジノン誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

6. Aが酸素原子である請求項1記載のヘテロジアジノン誘導体もしくはその

薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

7. R^1 および R^2 が水素であり、下記式(III)で表される請求項1記載のヘテロジアジノン誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。



式中A、 R^1 、 R^2 は、同様に定義する。

8. R^1 が置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されていてもよいアリールアルケニル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルケニル基、モルホリニル基、低級シクロアルキル基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアミド基であり、 R^2 が置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基、低級シクロアルキル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、置換されていてもよいピペリジル基またはアダマンチル基である、請求項7記載のヘテロジアジノン誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

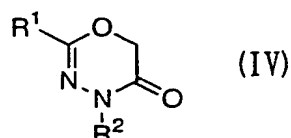
9. R^1 、 R^2 における置換基が、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級チオアルコキシ基、ヒドロキシ低級チオアルコキシ基、アリールチオ基、ヘテロアリールチオ基、ヘテロアリール(ヒドロキシ)アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ジヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン化(ヒドロキシ)低級アルキル基、ヒドロキシアルケニル基、ヒドロキシアルキニル基、ヒドロキシ低級シクロアルケニル基、低級アルコキシ(ヒドロキシ)アルキル基、低級アルコキシ(ヒドロキシ)アルコキシ基、低級アルコキシアルキ

ル基、低級アルコキシアルコキシ基、低級チオアルコキシアルコキシ基、低級アルキルスルホニルアルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ジヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキルアルコキシ基、ヒドロキシイミノ低級アルキル基、低級シクロアルキル(ヒドロキシ)アルキル基、アラルキル基、ヒドロキシアラルキル基、シアノ基、シアノ低級アルキル基、アミド基、N-低級アルキルアミド基、N-低級シクロアルキルアミド基、N, N-ジ低級アルキルアミド基、N-ヒドロキシ低級アルキルアミド基、N-ヒドロキシ低級アルキル-N-低級アルキルアミド基、N-アリールアミド基、サイクリックアミノカルボニル基、カルバモイル基、N-低級アルキルカルバモイル基、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル基、アミノスルホニル基、サイクリックアミノスルホニル基、N-低級アルキルアミノスルホニル基、N-低級シクロアルキルアミノスルホニル基、N, N-ジ低級アルキルアミノスルホニル基、N-ヒドロキシ低級アルキルアミノスルホニル基、N-低級アルコキシアルキルアミノスルホニル基、N-ハロゲン化低級アルキルスルホニル基、ピロリジニルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノアルキル基、N-低級アルキルアミノスルホニルアルキル基、N, N-ジ低級アルキルアミノスルホニルアルキル基、低級アシル基、低級アシルアルキル基、低級シクロアルキル(ヒドロキシ)メチル基、テトラヒドロピラニル基、ヒドロキシテトラヒドロピラニル基、ヒドロキシ低級アルキルテトラヒドロピラニル基、低級アシルアミノアルキル基、(チアゾール-2-イル)ヒドロキシメチル基、ジ(チアゾール-2-イル)ヒドロキシメチル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルコキシアルキルスルホニル基、ヒドロキシ低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアルキル基、N-低級アルキルアミドアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルコキシ基、ヘテロアリールスルホニル基、4-モルホリニルスルホニル基、4-オキシチオモルホリニルスルホニル基、4-ジオキシチオモルホリニルスルホニル基、4-モルホリニルスルホニル基、ヒドロキシ低級シ

クロアルキル基、ヒドロキシ低級シクロアルキルオキシ基、ヒドロキシシクロアルケニル基、ハロゲン化ヒドロキシ低級アルキル基、4-ヒドロキシピペリジル基、4-低級アルコキシピペリジル基、 ω , ω -低級アルキレンジオキシアルキル基、 ω , ω -低級アルキレンジオキシアルコキシ基、低級シクロアルキルヒドロキシメチル基、アリールオキシ基、アリールアミノスルホニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、ヒドロキシ低級アシルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ピリジル低級アルコキシ基、低級アルキルピリジルアルコキシ基、低級アルコキシヒドロキシアルコキシ基、低級チオアルコキシアルコキシ基、低級アルキルスルホニルアルコキシ基、N-低級アルキルカルバモイル基、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル基、N-ヒドロキシ低級アルキルカルバモイル基、N-ヒドロキシ低級アルキル-N-低級アルキルカルバモイル基、ハロゲン化低級アルコキシ基、シアノ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級シクロアルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、アミノ低級アルコキシ基、N-低級アルキルアミノアルコキシ基、N, N-ジ低級アルキルアミノアルコキシ基、低級アシルアルコキシ基、低級アシルアミノアルコキシ基、(1, 3-ジオキソラニル)低級アルキル基、(1, 3-ジオキソラニル)低級アルコキシ基、アミド低級アルコキシ基、4-(ヒドロキシアルキル)テトラヒドロピラン-4-イル基、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル基、2-ヒドロキシ-2-アルキル-2, 3-ジヒドロベンゾフラニル基、インダノニル基、ヒドロキシインダニル基、イミダゾリル低級アルコキシ基、スクシイミド基または2-オキサゾリドン-3-イル基、置換されていてもよいベンゾイルオキシ低級アルキル基、置換されていてもよいアミノ低級アルキル基、置換されていてもよいアミノ低級アルコキシ基、置換されていてもよいアラルキルオキシ基、置換されていてもよいヘテロアリールアルコキシ基、置換されていてもよいモルホリニル低級アルコキシ基、置換されていてもよいピペリジル低級アルコキシ基、置換されていてもよいピペラジニル低級

アルコキシ基または置換されていてもよいピロリジニル低級アルコキシ基である、請求項 7 または 8 記載のヘテロジアジノン誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

10. 下記一般式 (IV) で表される、請求項 7 ないし 9 記載のヘテロジアジノン誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。



式中、 R^1 および R^2 は前記と同様の意味を有する。

11. アリール基がフェニル基、インデニル基、ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基またはアンスニル基から選ばれた基であり、ヘテロアリール基がチエニル基、フリル基、ピラニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、イソチアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソオキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリジニル基、イソインドリル基、インドリル基、インダゾリル基、イソキノリル基、キノリル基、プタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基またはシノリニル基から選ばれた基であり、低級シクロアルキル基がシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基またはシクロオクチル基から選ばれた基である、請求項 7 ないし 10 記載のヘテロジアジノン誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

12. 下記化合物から選ばれた 1 種である、請求項 7 ないし 11 記載のヘテロジアジノン誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

- (1) 2-(2-ピリジル)-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン
- (2) 2-(2-ピラジニル)-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オン
- (3) 2-(1-メチル-2-ピロリル)-4-フェニル-4H-1,3,4-オキサジアジン-5(6H)-オ

ン

(4) 2, 4-ジフェニル-4H-1, 3, 4-チアジアジン-5 (6H) -オン

(5) 2-(2, 3-ジメトキシフェニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン

(6) 2-(2-ピロリル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン

(7) 2-(2-キノリル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン

(8) 2-(6-メチル-2-ピリジル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン

(9) 2-ベンゾイルオキシメチル-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン

(10) 2-(2-ピリジル)-4-(2, 4-ジフルオロフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン

(11) 2-(2-ピリジル)-4-シクロヘキシル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン

(12) 2-(2-クロロ-4-ピリジル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン

(13) 2-(3-メトキシ-2-ピリジル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン

(14) 2-(3-ヒドロキシ-2-ピリジル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン

(15) 2-スチリル-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン

(16) 2-[2-(3-ピリジル) ビニル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン

(17) 2-(2-メトキシフェニル)-4-(2-ブロモフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン

(18) 2-(4-ニトロフェニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン

(19) 2-(3-ニトロフェニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン

- (20) 2-(2-ニトロフェニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン
- (21) 2-(4-モルホリニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン
- (22) 2-シクロヘキシル-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン
- (23) 2-ジメチルアミノ-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン
- (24) 2-ジメチルアミノ-4-フェニル-4H-1, 3, 4-チアジアジン-5 (6H) -オン
- (25) 2-(2, 6-ジメトキシフェニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン
- (26) 2-(2-メトキシフェニル)-4-(2-フルオロフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン
- (27) 2-フェニル-4-シクロヘキシル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン
- (28) 2-(2-メトキシフェニル)-4-シクロヘキシル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン
- (29) 2-(3-ピリジル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン
- (30) 2-フェニル-4-(2-ブロモフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン
- (31) 2-(2-チエニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン
- (32) 2-ベンジル-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン
- (33) 2-(2-ピリジル)-4-(2-ブロモフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン
- (34) 2-(2-ピリジル)-4-(2-フルオロフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン
- (35) 2-(2-ピリジル)-4-(2-メトキシフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン
- (36) 2-フェニル-4-(2-シアノフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン
- (37) 2-フェニル-4-(2-ニトロフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン
- (38) 2-フェニル-4-(2-ピリジル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン
- (39) 2-フェニル-4-(3-ピリジル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン

- (40) 2-フェニル-4-(3-シアノ-2-ピリジル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -
オン
- (41) 2-フェニル-4-(2-ヒドロキシメチルフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン
-5 (6H) -オン
- (42) 2-フェニル-4-(2-シアノ-3-ピリジル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -
オン
- (43) 2-フェニル-4-(2-チエニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン
- (44) 2-フェニル-4-(3-チエニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン
- (45) 2-フェニル-4-(4-シアノフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン
- (46) 2-フェニル-4-(3-シアノフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン
- (47) 2-フェニル-4-(2-シアノ-3-チエニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -
オン
- (48) 2-(2-ヒドロキシフェニル)-4-(2-ブロモフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジア
ジン-5 (6H) -オン
- (49) 2-(2-ヒドロキシフェニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -
オン
- (50) 2-フェニル-4-(2-ヒドロキシフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -
オン
- (51) 2-(2-ヒドロキシフェニル)-4-(2-フルオロフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジ
アジン-5 (6H) -オン
- (52) 2-(2-ヒドロキシフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジ
アジン-5 (6H) -オン
- (53) 2-(2-ヒドロキシフェニル)-4-(2, 4-ジフルオロフェニル)-4H-1, 3, 4-オキ
サジアジン-5 (6H) -オン
- (54) 2-[2-(2-ジメチルアミノ)エトキシフェニル]-4-(2-ブロモフェニル)-4H-
1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン

- (55) 2-[2-(4-ピリジル)メトキシフェニル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン
- (56) 2-[2-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン
- (57) 2-[2-(2-ピリジル)メトキシフェニル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン
- (58) 2-[2-(3-ピリジル)メトキシフェニル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン
- (59) 2-[2-[2-(1-ピペリジル)エトキシ]フェニル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン
- (60) 2-[2-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン
- (61) 2-[2-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン
- (62) 2-[2-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン
- (63) 2-[2-[3-(1-ピペリジニル)プロポキシ]フェニル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン
- (64) 2-フェニル-4-[2-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル]-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン
- (65) 2-フェニル-4-[2-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン
- (66) 2-[2-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]-4-(2-フルオロフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン
- (67) 2-[2-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル]-4-(2-フルオロフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン

- (68) 2-[2-[2-(4-モルホリニル) エトキシ] フェニル]-4-(2-ブロモフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン
- (69) 2-[2-[2-(4-モルホリニル) エトキシ] フェニル]-4-シクロヘキシル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン
- (70) 2-[2-[2-(4-モルホリニル) エトキシ] フェニル]-4-(4-フルオロフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン
- (71) 2-[2-[2-(4-モルホリニル) エトキシ] フェニル]-4-(2, 4-ジフルオロフェニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン
- (72) 2-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-ピリジル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン
- (73) 2-[3-[2-(4-モルホリニル) エトキシ]-2-ピリジル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン
- (74) 2-[3-[2-(1-ピペリジル) エトキシ]-2-ピリジル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン
- (75) 2-[3-[2-(1-ピロリジニル) エトキシ]-2-ピリジル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン
- (76) 2-[3-[2-(1-メチル-2-ピロリジニル) エトキシ]-2-ピリジル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン
- (77) 2-[3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2-ピリジル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン
- (78) 2-(3-アミノフェニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン
- (79) 2-(2-アミノフェニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン
- (80) 2-フェニル-4-(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン
- (81) 2-フェニル-4-(1-メチル-4-ピペリジル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H) -オン

- (82) 2-フェニル-4-(3-キヌクリジニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン
- (83) 2-ピリジル-4-(1-ベンジル-4-ピペリジル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン
- (84) 2-フェニル-4-(3-テトラヒドロフラニル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン
- (85) 2-フェニル-4-シクロペンチル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン
- (86) 2-フェニル-4-(1-ベンジル-4-ピペリジル)-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン
- (87) 2-フェニル-4-[1-(2-ピリジル)エチル]-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン
- (88) 2-フェニル-4-[1-(3-ピリジル)エチル]-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン
- (89) 2-フェニル-4-[1-(4-ピリジル)エチル]-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン
- (90) 2-(3-ジメチルアミノフェニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン
- (91) 2-(2-ジメチルアミノフェニル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン
- (92) 2-[2-(4-ピリジル)メチルアミノフェニル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン
- (93) 2-[2-(3-ピリジル)メチルアミノフェニル]-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン
- (94) 2-(4-ピリジル)-4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン
- (95) N-(2-ピリジル)-[4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン-2-イル]カルボキサミド

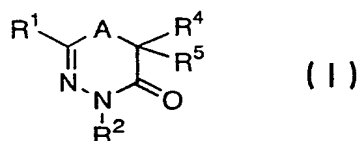
(96) N-(3-ピリジル)-[4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン-2-イル]カルボキサミド

(97) N-(4-ピリジル)-[4-フェニル-4H-1, 3, 4-オキサジアジン-5 (6H)-オン-2-イル]カルボキサミド

(98) 1, 3-ジフェニル-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-6 (1H)-オン

(99) 1-フェニル-3-(2-ピリジル)-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-6 (1H)-オン

1 3. 下記式 (I) で表わされる化合物もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物を薬理上有効量および薬理上許容できる担体を含む医薬組成物。



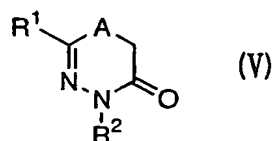
式中、Aは酸素原子、硫黄原子または式 $>NR^3$ で表される基（式中、 R^3 は、水素原子または低級アルキル基を意味する。）を示す；

R^1 および R^2 は同一または相異なって置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されていてもよいアリールアルケニル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルケニル基、置換されていてもよいピペリジル基、置換されていてもよいピペラジニル基、モルホリニル基、置換されていてもよい低級シクロアルキル基、テトラヒドロフランニル基、テトラヒドロピラニル基、アダマンチル基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアミド基を示す；

R^4 および R^5 は同一または相異なって水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、ニトロ基、低級アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示す。

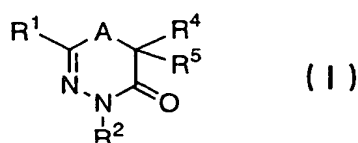
1 4. 化合物中、 R^4 および R^5 が水素であり、下記式 (V) で表される請求項 1 3

に記載した医薬組成物。



式中A、 R^1 、 R^2 は同様に定義する。

15. 下記式(I)で表わされる化合物もしくはその薬理上許容される塩またはそれらの水和物を含む医薬。

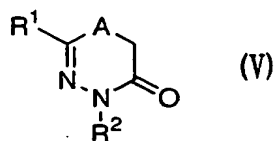


式中、Aは酸素原子、硫黄原子または式 $>NR^3$ で表される基（式中、 R^3 は、水素原子または低級アルキル基を意味する。）を示す；

R^1 および R^2 は同一または相異なって置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されていてもよいアリールアルケニル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルケニル基、置換されていてもよいピペリジル基、置換されていてもよいピペラジニル基、モルホリニル基、置換されていてもよい低級シクロアルキル基、テトラヒドロフランニル基、テトラヒドロピラニル基、アダマンチル基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアミド基を示す；

R^4 および R^5 は同一または相異なって水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、ニトロ基、低級アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示す。

16. 化合物中、 R^4 および R^5 が水素であり、下記式(V)で表される請求項15に記載した医薬。



式中A、 R^1 、 R^2 は同様に定義する。

17. 非N-メチル-D-アスパルテート興奮性アミノ酸受容体拮抗作用が有効な疾患を予防・治療・改善する請求項15または16記載の医薬。

18. 2-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソオキサゾールプロピオン酸受容体拮抗作用が有効な疾患を予防・治療・改善する請求項15または16記載の医薬。

19. 神経変性疾患を予防・治療・改善する請求項15または16記載の医薬。

20. 脱髄性神経疾患を予防・治療・改善する請求項15または16記載の医薬。

21. 脳虚血・頭部外傷・脊髄損傷後の急性神経変性、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン舞踏病、てんかん、疼痛、多発性硬化症、脳脊髄炎、ギラン・バレー症候群、マルキャファーヴァ・ビギヤミ病、デビック病、バロ病、HIVあるいはHTLV性脊髄炎または白質脳炎を予防・治療・改善する請求項15または16記載の医薬。

22. 請求項15または16記載の医薬の薬理上有効量を患者に投与することにより、非N-メチル-D-アスパルテート興奮性アミノ酸受容体拮抗作用が有効な疾患を予防・治療・改善する方法。

23. 請求項15または16記載の医薬の薬理上有効量を患者に投与することにより、2-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソオキサゾールプロピオン酸受容体拮抗作用が有効な疾患を予防・治療・改善する方法。

24. 請求項15または16記載の医薬の薬理上有効量を患者に投与することにより、神経変性疾患を予防・治療・改善する方法。

25. 請求項15または16記載の医薬の薬理上有効量を患者に投与すること

により、脱髄性神経疾患を予防・治療・改善する方法。

26. 請求項15または16記載の医薬の薬理上有効量を患者に投与することにより、脳虚血・頭部外傷・脊髄損傷後の急性神経変性、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン舞踏病、てんかん、疼痛、多発性硬化症、脳脊髄炎、ギラン・バレー症候群、マルキャファーヴァ・ビギャミ病、デビック病、バロ病、HIVあるいはHTLV性脊髄炎または白質脳炎を予防・治療・改善する方法。

27. 非N-メチル-D-アスパルテート興奮性アミノ酸受容体拮抗作用が有効な疾患の予防・治療・改善剤を製造するための請求項15または16記載の化合物の使用。

28. 2-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソオキサゾールプロピオン酸受容体拮抗作用が有効な疾患の予防・治療・改善剤を製造するための請求項15または16記載の化合物の使用。

29. 神経変性疾患の予防・治療・改善剤を製造するための請求項15または16記載の化合物の使用。

30. 脱髄性神経疾患の予防・治療・改善剤を製造するための請求項15または16記載の化合物の使用。

31. 脳虚血・頭部外傷・脊髄損傷後の急性神経変性、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン舞踏病、てんかん、疼痛、多発性硬化症、脳脊髄炎、ギラン・バレー症候群、マルキャファーヴァ・ビギャミ病、デビック病、バロ病、HIVあるいはHTLV性脊髄炎または白質脳炎の予防・治療・改善剤を製造するための請求項15または16記載の化合物の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00799

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁷ C07D253/06, C07D273/04, C07D285/18, C07D413/04,
A61K31/53, A61K31/5395, A61K31/549
A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁷ C07D253/06, C07D273/04, C07D285/18, C07D413/04,
A61K31/53, A61K31/5395, A61K31/549
A61P25/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISRTY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MARK A.DEKEYSER et.al. "Quatitative Structure-Activity Reratuionships in Acaricidal	1-11
A	4H-1,3,4-Oxadiazine-5(6H)-ones", Journal of Agricultural & Food Chemistry; vol.39 (No.2) p374-379 (1991)	12-21, 27-31
X	SUSANA M. SICARDI et. al. "New Compounds:4-substituted 5,6-Dihidro-2-0-hydroxyphenyl	1-11
A	4H-1,3,4-oxadiazine-5-ones, Potenyial Psychopharmacological Drugs" Journal of Pharmaceutical Sciences; vol.63, No.8 p1336-1337 (1974)	12-21, 27-31
X	Isao Matsubara, et. al., "2,4-diphenyl-5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazole, oyobi 2, 4-diphenyl-5-oxo-4, 5-dihydro-1,3, 4-thiadiazin no gosei", Chemistry Express; vol.6 (No.6) p411-414 (1991)	1
X	AKIRA TAKAMIZAWA et.al. "Studies on Pyrimine Derivertives and Rerated Compounds.LXVI"	1-5
A	Chemical & Pharmaceutical Bulletin; vol.18 (No.6) pp.1201-1210	6-21, 27-31

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 02 May, 2000 (02.05.00)	Date of mailing of the international search report 16 May, 2000 (16.05.00)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00799

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>(1970) page 1203, table-II, compound VIII; page 1204, Chart-2, compound XI</p> <p>WO, 97/43276, A1 (Pfizer Inc.), 20 October, 1997 (20.10.97), Full text & EP, 901487, A1 & CN, 1218464, A & JP, 11-514663, A</p>	<p>1-21, 27-31</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00799

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 22-26
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The subject matter of claims 22-26 corresponds to a "method for treatment of the human body by operation or therapy" stipulated in PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/00799

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D253/06, C07D273/04, C07D285/18, C07D413/04, A61K31/53, A61K31/5395, A61K31/549 A61P25/00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D253/06, C07D273/04, C07D285/18, C07D413/04, A61K31/53, A61K31/5395, A61K31/549 A61P25/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS, REGISRTY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	MARK A. DEKEYSER et.al. "Quatitative Structure-Activity Reratuionships in Acaricidal 4H-1,3,4-Oxadiazine-5(6H)-ones"	1-11
A	Journal of Agricultural & Food Chemistry; vol. 39(No. 2) p374-379 (1991)	12-21, 27-31
X	SUSANA M. SICARDI et.al. "New Compounds:4-substituted 5,6-Dih idro-2-0-hydroxyphenyl 4H-1,3,4-oxadiazine-5-ones, Potenyial Psychopharmacological Drugs"	1-11
A	Journal of Pharmaceutical Sciences;vol. 63, No. 8 p1336-1337 (1974)	12-21, 27-31
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		
の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 02.05.00	国際調査報告の発送日 16.05.00	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 横尾 俊一 4P 7822 電話番号 03-3581-1101 内線 3490	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	松原 男 et.al. 「2,4-ジフェニル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-チアジア ゾール及び 2,4-ジフェニル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-チアジアジンの合成」 Chemistry Express; vol. 6 (No. 6) p411-414 (1991)	1
X	AKIRA TAKAMIZAWA et.al. "Studies on Pyrimidine Derivatives and Related Compounds. LXVI"	1 - 5
A	Chemical & Pharmaceutical Bulletin; vol. 18 (No. 6) p1201-1210 (1970) 1203頁table-IIの化合物(VIII)及び1204頁Chart-2の化合物 (XI) 参照。	6-21, 27-31
A	WO, 97/43276, A1 (Pfizer Inc.) 20.10月.1997 (20.10.97) 全文献参照。 & EP, 901487, A1 & CN, 1218464, A & JP, 11-514663, A	1 - 21, 27 - 31

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 22-26 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

PCT規則39.1(iv)に規定する「手術または治療による人体の処置方法」に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

THIS PAGE BLANK (USPTO)